

**ETİL ALKOL İLE OLUŞTURULAN AKUT MİDE MUKOZA
HASARI ÜZERİNE *MATRİCARİA CHAMOMİLLA L.*'NİN
ANTI-ÜLSER VE ANTIOKSİDATİF ETKİLERİNİN RAT
MODELİNDE ARAŞTIRILMASI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

Ezgi YILMAZ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Mustafa CEMEK

KİMYA ANABİLİM DALI

AĞUSTOS 2007

AFYONKARAHİSAR KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ETİL ALKOL İLE OLUŞTURULAN AKUT MİDE MUKOZA HASARI
ÜZERİNE *MATRİCARİA CHAMOMİLLA L.*'NİN ANTI-ÜLSER VE
ANTIÖKSİDATİF ETKİLERİNİN RAT MODELİNDE ARAŞTIRILMASI**

Ezgi YILMAZ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Mustafa CEMEK

KİMYA ANABİLİM DALI

2007

ONAY SAYFASI

Yrd. Doç. Dr. Mustafa CEMEK danışmanlığında, Ezgi YILMAZ tarafından hazırlanan “**Etil Alkol İle Oluşturulan Akut Mide Mukoza Hasarı Üzerine *Matricaria Chamomilla L.*’nin Anti-Ülser ve Antioksidatif Etkilerinin Rat Modelinde Araştırılması**” başlıklı bu çalışma, lisansüstü eğitim ve öğretim yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca 03/08/ 2007 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak oybirliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

	Unvanı, Adı, SOYADI	İmza
Başkan	Doç. Dr. İbrahim EROL	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Mustafa CEMEK (Danışman)	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Süleyman CENKÇİ	

Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun
...../...../ 2007 tarih ve
..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Doç. Dr. Zehra BOZKURT
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
RESİMLER DİZİNİ.....	xiii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Mide Ülseri.....	3
2.2 Peptik Ülserin Komplikasyonları.....	7
2.2.1 Gastrik Sekresyon.....	7
2.2.2 Mukus Bikarbonat Engeli	8
2.2.3 Prostaglandinler.....	8
2.2.4 İlaçlar.....	9
2.2.5 Genetik Faktörler.....	9
2.2.6 Kan Grubu.....	9
2.2.7 Psikolojik Faktörler.....	9
2.2.8 İnfeksiyon.....	10
2.2.9 Beslenme.....	10
2.3 Peptik Ülserin Tanısı.....	10
2.4 Peptik Ülserin Tedavisi.....	11
2.5 Midenin Yapısı.....	13
2.5.1 Midenin Anatomisi.....	13
2.5.2 Midenin Fizyolojisi.....	15
2.5.3 Midenin Histolojisi.....	15
2.6 Mide Ülseri ve Oksidatif Stres.....	16
2.7 Oksidan ve Antioksidan Sistem.....	22
2.7.1 Oksidan Moleküllerin Hücresel Kaynakları.....	23
2.7.2 Oksidan Moleküllerin Biyolojik Kaynakları.....	23

2.8	Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres.....	24
2.8.1	Serbest Oksijen Radikalleri (SOR).....	25
2.8.1.1	Süperoksit Radikali (O_2^-).....	25
2.8.1.2	Hidrojen Peroksit (H_2O_2).....	27
2.8.1.3	Hidroksil Radikali ($\cdot OH$).....	28
2.8.1.4	Singlet Oksijen (1O_2).....	29
2.8.1.5	Azot Oksit Bileşikleri (NO_x).....	30
2.8.2	Oksijen Türevi Olmayan Serbest Radikaller.....	32
2.9	Serbest Radikallerin Etkileri.....	33
2.9.1	DNA Hasarı.....	33
2.9.2	Disülfit Bağı Oluşumu ve Proteinlere Etkileri.....	35
2.9.3	Karbonhidratlara Etkileri.....	35
2.9.4	Lipit Peroksidasyonu (LPO).....	36
2.9.5	Malondialdehit (MDA).....	42
2.10	Antioksidanlar.....	42
2.10.1	Enzimatik Antioksidanlar.....	46
2.10.1.1	Süperoksit Distumaz (SOD, E.C.1.15.1.1).....	46
2.10.1.2	Glutatyon Peroksidaz (GPx, EC.1.11.1.9).....	47
2.10.1.3	Katalaz (CAT, H_2O_2 Oksidoreduktaz, EC 1.11.1.6).....	50
2.10.2	Enzimatik Olmayan Antioksidanlar (Doğal Antioksidanlar).....	51
2.10.2.1	Glutatyon (GSH).....	52
2.10.2.3	Antioksidan Vitaminler.....	57
2.11	<i>Matricaria chamomilla L.</i>	62
3.	MATERYAL VE METOT.....	67
3.1	Materyal.....	67
3.1.1	<i>Matricaria chamomilla L.</i> Ekstresinin Hazırlanması.....	67
3.1.2	Hayvan Materyali.....	68
3.1.3	DeneySEL Tedavi	68
3.2	Metot.....	68
3.2.1	Ülser İndeksinin Hesaplanması.....	69
3.2.2	Kan Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması.....	70
3.2.3	Biyokimyasal Analizler.....	70

3.2.3.1 MDA Tayini.....	70
3.2.3.2 GSH Tayini.....	70
3.2.3.3 Askorbik Asit Tayini.....	71
3.2.4 İstatiksel Analizler.....	71
3.2.5 Hayvan Etik Kurulu.....	71
4. BULGULAR.....	72
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	80
6. KAYNAKLAR.....	91
6.1 İnternet Kaynakları.....	104
ÖZGEÇMİŞ.....	105

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

ETİL ALKOL İLE OLUŞTURULAN AKUT MİDE MUKOZA HASARI ÜZERİNE *Matricaria Chamomilla L.*'NİN ANTI-ÜLSER VE ANTIOKSİDATİF ETKİLERİNİN RAT MODELİNDE ARAŞTIRILMASI

Ezgi YILMAZ

**Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü**

KİMYA ANABİLİM DALI

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Mustafa CEMEK

Peptik ülser gastrointestinal sistemin en sık görülen hastalıklarından biri olup, dünyada çok sayıda kişiyi etkilenmektedir. Peptik ülser hastalığının patogeneğinde kronik non-steroid anti-inflamatuvar ilaç kullanımı, sigara, alkol ve reaktif oksijen türleri (ROS) önemli yer tutmaktadır. ROS, hücrelerde bazı psikolojik ve patolojik durumlarda oluşturulur. Antioksidanlar ve oksidanlar arasındaki denge oksidanlar lehine bozulursa oksidatif stres olarak bilinen durum ortaya çıkar. Yetersiz antioksidan koruma veya aşırı ROS üretimi oksidatif stres kaynağıdır. Bazı çalışmalar göstermiştir ki, ROS alkol ile oluşturulan mide hasarlarında önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle antioksidanlarla tedavi, alkol ile oluşturulan mide mukoza hasarını azaltabilir.

Sunulan çalışmada *Matricaria chamomilla L.* ekstresinin (MCE) anti-ülser ve antioksidan etkisi araştırıldı. Bunun için rat modellerinde etil alkol ile ülser oluşturuldu. Çalışma grupları ise; yirmi dört saat aç bırakılan sıçanlardan 5 grubuna 25, 50, 100, 200 ve 400 mg/kg *Matricaria chamomilla L.*, bir grubuna 20 mg/kg famotidin ve kontrol grubuna izotonik NaCl eşit hacimlerde gavajla verildi.

Oksidatif stresin göstergesi olan malondialdehid (MDA) ve redükte glutatyon (GSH) düzeyleri tam kanda; antioksidan özellik gösteren askorbik asit ise serumda ölçüldü.

Mide mukoza lezyonları ile toplam mide alanı ve lezyon alanı hesaplanarak, ülser alanı/toplam mide alanı ülser indeksi olarak ifade edildi.

Yapılan çalışmada kan örnekleri incelendiğinde MCE'nin MDA değerlerini azalttığı ve GSH değerlerini arttırdığı belirlendi. Vitamin C düzeylerinin kontrol grubuna göre arttığı belirlenmiştir. Mide mukozalarında yapılan incelemede ise; yüksek konsantrasyonlarda verilen MCE'nin mide ülseri tedavisinde kullanılan famotidin isimli ilacın koruma etkisine yaklaştığı görüldü.

Sonuç olarak, MCE doza bağlı olarak sıçanlarda etil alkol ile oluşturulan akut mide ülserini ve buna bağlı oksidatif stresi azalttığı ve antioksidan sistemi olumlu yönde desteklediği görülmüştür. Oksidatif strese karşı antioksidan etki gösteren MCE gastrik ülser hastalığının klinik tedavisinde alternatif olarak kullanılabilir.

2007, 106 sayfa

Anahtar kelimeler: Oksidatif stres, Peptik ülser, Etil Alkol, Antioksidan, *Matricaria chamomilla* L.

ABSTRACT

Ms. Sci. Thesis

INVESTIGATION OF ANTI-ULCEROGEN AND ANTIOKSIDANT EFFECT OF *Matricaria chamomilla L.* ON ETHANOL-INDUCED ACUTE GASTRIC MUCOSAL INJURY IN RAT MODELS

Ezgi YILMAZ

Afyonkarahisar Kocatepe University
Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Mustafa CEMEK

Peptic ulcer is a common disorder of the gastrointestinal system and millions of people suffer from this disease in the world. The pathogenesis of peptic ulcer disease is multifactorial, including chronically using non-steroid anti-inflammatory drugs, cigarette smoking, alcohol, and reactive oxygen species (ROS). ROS are generated by cells in some physiological and pathological circumstances. Any derangement between pro-oxidants and antioxidants, in which pro-oxidants prevail is known as oxidative stress. Insufficient antioxidant protection or excess production of ROS can result in this condition. Some studies have revealed that ROS and lipid peroxidation are implicated in the pathogenesis of ethanol-induced gastric lesions and gastrointestinal damage, and they attack and damage many biological molecules such as prostaglandins. Therefore, treatment with antioxidants and free radical scavengers can decrease ethanol-induced gastric mucosal damage.

In the present study, we have investigated possible anti-ulcerogenic and antioxidant activities effect of extract obtained from aerial part of the *Matricaria chamomilla L.* (MCE) in ethanol-induced ulceric rats. Rats which were hungry remaining for 24 hours of 5 groups were administered with 25, 50, 100, 200 and 400 mg/kg *Matricaria chamomilla L.*, one group was administered with 20 mg/kg famotidine, and group

control was administered with same volume saline solution by gavage.

Malondialdehyde (MDA) which is sign of oxidative stress and reduced glutathione (GSH) levels were measured in whole blood; ascorbic acid which is prove antioxidant property levels were measured in serum. The area of stomach tissue and gross lesions were approximately calculated. The results were translated to the term of “total ulcer area/total gastric area” and these were expressed as an ulcer index.

When blood samples controlled, it has been shown that MCE decreased MDA values and increased GSH levels. We found that vitamin C levels were increase as to control group.

In conclusion, MCE exhibited significant antiulgerogen and antioxidative effect in ethanol-induced ulcers and augmented the antioxidant system in a positive manner. MCE may be a new alternative for clinical management of gastric ulcer diseases and/or an antioxidant against oxidative stress.

2007, 106 pages

Keywords: Oksidative stress, Peptic ulcer, Ethanol, Antioxidant, *Matricaria chamomilla* L.

TEŞEKKÜR

Bu alıŐma Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Fen Edebiyat Fakóltesi Kimya Bölümü öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Mustafa CEMEK yönetiminde hazırlanarak Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne “Yüksek Lisans Tezi” olarak sunulmuŐtur.

ÇalıŐmalarım boyunca gerek literatür temininde gerekse laboratuvar uygulamalarımın her aŐamasında emek veren, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, desteğini her zaman hissettiğim çok kıymetli Hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa CEMEK'e sonsuz saygı ve Őukranlarımı sunarım.

ÇalıŐmamın laboratuvar aŐamasında bilgi ve becerilerini esirgemeyen A.K.Ü. Tıp Fakóltesi Farmakoloji Anabilim dalı baŐkanı Sayın Doç. Dr. Mehmet Emin BÜYÜKOKUROĞLU'na ilgisi ve desteği için çok teşekkür ederim.

Kimya Bölüm BaŐkanı Sayın Doç. Dr. İbrahim EROL ve Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Fen Edebiyat Fakóltesi Kimya Bölümünde görev yapan çok değerli Hocalarıma yardımlarından ötürü teşekkür ederim.

Ayrıca çalıŐmalarımda bana bilgi ve önerileriyle destek olan değerli arkadaşlarım yüksek lisans öğrencileri, Ayten KAYA, Selma ASLAN, Figen SERTKAYA ve Ahmet BÜYÜKBEN'e çok teŐekkürler.

Yoğun çalıŐmalarımda manevi desteklerini esirgemeyen ve her zaman benim yanımda olan başarılarımı görmeyi en çok hak eden, beni hep daha ilerilere gitmek için cesaretlendiren, sevgisi ile en büyük desteği veren aileme sonsuz teŐekkürler.

Ezgi YILMAZ

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

1. Simgeler

CO ₂	Karbondioksit
Ca	Kalsiyum
EDTA	Etilen
GSSH	Glutasyonun Disülfid Formu
H	Hidrojen
H ⁺	Proton
H ₂ O	Su
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
H ₂ S	Hidrojen Sülfid
HCl	Hidroklorik Asit
HO·	Hidroksil Radikali
HO ₂ ·	Hidroperoksi Radikali
L•	Lipit Radikali
LOO·	Lipit Peroksit
NO·	Nitrik Oksit Radikali
NO ₂ ·	Azot Dioksit Radikali
NOS	Nitrik Oksit Sentetaz
NO _x	Azot Oksit Bileşikleri
O ₂	Moleküler Oksijen Gazı
O ₂ ⁻ ·	Süperoksit Radikali
OCI ⁻	Hidroklorid
OH·	Hidroksil Radikali
ONOO·	Peroksinitrit
ONOO ⁻	Peroksinitrit

2. Kısaltmalar

ADH	Alkol Dehidrogenaz
ALDH	Aldehid Dehidrogenaz
ATP	Adenozintrifosfat

DNA	Deoksiribonükleikasit
ECL	Enterokromaffin Benzeri Hücreler
ES	Enzim-Substrat Kompleksi
G	Gastrin Üreten
GPx	Glutasyon Peroksidaz
GSH	Redükte Glutasyon
GSH-Rx	Glutasyon Redüktaz
GSSH	Glutasyon Okside Formu
GST	Glutasyon-S Transferazlar
H&E	Hemotoksilen&Eozin
HP	Helicobacter pylori
HpSA	Helicobacter pylori stool antigen
LOOH	Lipit Hidroperoksitleri
LPO	Lipit Peroksidasyonu
MCE	<i>Matricaria chamomilla L.</i> Ekstresi
MDA	Malondialdehit
MEOS	Etanol Oksitleyen Sistem
NAD	Nikotin Amid Adenin Dinükleotid
NADH	Nikotin Amid Adenin Dinükleotid Hidrojen
NADPH	Nikotin Amid Adenin Dinükleotid Fosfat Hidrojen
NSAID	Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaç
PLOOH	Membran Fosfolipit Hidroperoksit
PUFA	Poliansature Yağ Asitleri
PÜ	Peptik Ülser
RNA	Ribonükleikasit
ROS	Serbest Oksijen Radikalleri
RSH	Sülfür Merkezli Serbest Radikal
SOD	Süperoksit Dismutaz
SOR	Serbest Oksijen Radikalleri
TBA	Tiobarbitürik Asit
TocOH	Tokoferol

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No	
Şekil 2.1	Mide ülseri	3
Şekil 2.2	Onikiparmak bağırsağına yakın bölgedeki ülser	5
Şekil 2.3	Midenin yapısı	13
Şekil 2.4	Midenin katmanları ve ülser yarası	16
Şekil 2.5	Etil alkol metabolizması	19
Şekil 2.6	Etil alkolün dokulardaki çevrimi	20
Şekil 2.7	L-Arjininden nitrik oksitsin üretilmesi	31
Şekil 2.8	ROS etkisi ile DNA’da meydana gelen hasar	34
Şekil 2.9	Çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu	36
Şekil 2.10	LPO’da zincir tepkimelerinin sonlanması	38
Şekil 2.11	LPO’nun ölçülmesinde kullanılan MDA ile TBA’in reaksiyonu	39
Şekil 2.12	Serbest radikallerin biyomoleküllere etkileri ve oluşan son ürünler	40
Şekil 2.13	Geçiş metallerinin LPO’na etkileri	41
Şekil 2.14	Lipit peroksidasyonu ürünü MDA	43
Şekil 2.15	SOD’un antioksidan mekanizması	49
Şekil 2.16	GPx’in katalitik aktivitesi	50
Şekil 2.17	Glutasyon redoks sistemi	50
Şekil 2.18	Glutasyon peroksidazın peroksitleri inaktif hale getirmesi	51
Şekil 2.19	Katalaz enziminin katalitik (1) ve peroksidatik (2) aktiviteleri	53
Şekil 2.20	GSH ve GSSG’nin yapısı	54
Şekil 2.21	Glutasyon Sentez ve Siklusu	55
Şekil 2.22	Askorbik asidin molekül formu	57
Şekil 2.23	Glikozun askorbik aside çevrimi	58
Şekil 2.24	L- Askorbik asit ile L-Dehidroaskorbik asit molekül formülleri	58
Şekil 2.25	Tokoferollerin ROO’e yönelik zincir parçalayıcı aktiviteleri	61
Şekil 2.26	α -tokoferolden serbest olmayan radikalın oluşumu	62
Şekil 3.1	Soxhlet Cihazı	68
Şekil 4.1	MDA (nmol/ml) değerlerinin grafiksel gösterimi	73
Şekil 4.2	GSH (mg/dl) değerlerinin grafiksel gösterimi	74
Şekil 4.3	Askorbik asit (mg/dl) değerlerinin grafiksel gösterimi	75

RESİMLER DİZİNİ

		Sayfa No
Resim 2.1	<i>Matricaria chamomilla L.</i>	63
Resim 4.1	Etil alkol etkisiyle rat midelerinde oluşan doku hasarları ve mide ülser alanları	77
Resim 4.2	Sağlıklı rat mide dokusu	78

ÇİZELGELER DİZİNİ

		Sayfa No
Tablo 2.1	Peptik ülser patogenezi	7
Tablo 2.2	Reaktif oksijen türleri	25
Tablo 2.3	Bilinen farmakolojik (eksojen) antioksidanlar	45
Tablo 2.4	Bilinen doğal (endojen) antioksidanlar	46
Tablo 2.5	Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu düşünülen bazı klinik durumlar	47
Tablo 4.1	Tüm gruplara ait elde edilen MDA, GSH ve askorbik asit değerleri	72

1. GİRİŞ

Çağımızda, tıbbın ilerlemesiyle önceleri tedavisi mümkün olmayan birçok hastalığa karşı tedavi yöntemleri bulunmuştur. Bu yöntemlerin bulunması ve geliştirilmesinde teknolojinin gelişmesinin payı oldukça büyüktür. Ancak teknolojinin gelişimi yeni ve etkili ilaçların geliştirilmesi için tek başına yeterli değildir. Günümüzde ilaç araştırmaları konusunda, bilimsel çalışmaların yönü oldukça fazla miktarda bitki araştırmaları ve bitkisel tedavi yöntemlerine doğru kaymaktadır. Bu sayede henüz kesin tedavi yöntemi geliştirilememiş hastalıklara çareler aranmaktadır. Bu hastalıklardan başta gelenlerden biri, toplum sağlığını tehdit eden ülser hastalığıdır.

Ülser, görülme sıklığının fazla olması ve komplikasyonlarının sebep olduğu morbiditeler nedeniyle çok önemli bir sağlık sorunudur. Tüm insanların yüzde 5 ile 10'unun hayatlarının bir döneminde mide ülseri görülür (Feldman et al. 2000). Peptik ülser (PÜ) asit ve pepsinin zararlı etkisi ile mide ve duodenum mukozasında oluşan, muskularis mukozayı geçen, sınırları belirli doku kaybıdır (Uzunismail 2001).

Ülser hastalığında birçok faktör etkilidir. Bunlar arasında en önemli etken; mide özsuyu ve içerdiği maddelerdeki artışın mide duvarına zarar vermesidir. Bunun yanı sıra bu etkenlere karşı mideyi koruyan mukus bileşimlerin azalması da mide duvarını asitin etkisine karşı savunmasız bırakarak ülsera yol açabilir. Ülser oluşumuna yol açan bazı dış etkenler de vardır. Bu nedenler içinde; *helicobakter pilori* infeksiyonu, alkol ve sigara kullanımı, ağrı kesici ilaç kullanımı, genetik yatkınlık ve stres en sık rastlanılanlardır (Erkan vd. 1998).

Oksidatif stres vücuttaki oksidan/antioksidan dengenin oksidanlar yönünde artması olarak nitelendirilebilir. Bu durum serbest radikaller olarak bilinen türlerin, hücre içi veya hücreler arası sistemlerde, biyomolekülleri indirgemelerinden kaynaklanır. Serbest radikallerin bu etkileri sadece ülser hastalığına değil yaşlanma ve kanser gibi birçok hastalığın ve bu hastalıkların komplikasyonlarının patogeneğinde başlıca rol oynamaktadır. Vücutta serbest radikallerin bu etkilerini engellemek amacıyla antioksidan sistemler gelişmiştir. Fakat bu sistemler vücudun korumasını tamamen

sağlayamadıkları için oksidatif stres kaynaklı veya etkili bazı hastalıklarda dışarıdan antioksidan takviyesi gerekebilir. Bu nedenle antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olmak üzere ikiye ayrılabilir. Antioksidanlar günümüzde başta kanser olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde ve yaşlanmanın gecikmesi için yapılan bazı araştırmalarda sıklıkla kullanılmaktadır (Daneshmend et al. 1990).

Akut mide mukoza hasarlarının görülme sıklığının ve tedavi masraflarının fazla olması onu çekici bir araştırma konusu yapmaktadır. Bu sebeple bu hastalığın tedavisi için birçok araştırma yapılmakta ve yeni tedavi yöntemleri aranmaktadır. Bazı araştırmacılar bu hastalığın tedavisinde ilaçla tedavi ve ileri safhalarında cerrahi işlemler üzerinde dururken bazıları da yüksek antioksidan içerikli bitkilerin ekstrelerini deneyerek, oksidatif stresi baskılamaya çalışmışlardır. Bitkilerin birçok ilacın hammadde kaynağı olduğunu düşünecek olursak, peptik ülser hastalığının tedavisinde de bitkilerle yapılan çalışmaların ileride çok olumlu sonuçlar verebileceğini düşünebiliriz (Wang 1999). Peptik ülser hastalığının tedavisi için yapılan mevcut çalışmaların pek çoğunda olumlu sonuçlar alınsa da bu çalışmaların geliştirilmesi gerekmektedir. Ülkemiz zengin bir flora ve kültür mirasına sahip olması bu tür çalışmaların yapılması için ideal bir zemin oluşturmaktadır. Bunu yanı sıra ülkemizde halk arasında birçok hastalığın tedavisinde bitkilerin kullanılıyor olması dikkat çekicidir. Örneğin halk arasında soğuk algınlığı, astım, bağırsak bozuklukları, nefes darlığı, tansiyon ve daha birçok rahatsızlık için *Matricaria chamomilla L.*'nin kullanıldığını bilmekteyiz (Şimşek vd. 2002). Bitkisel tedavi yöntemlerinin araştırılması ve bu yöntemlere bir bilimsel nitelik kazandırılması birçok hastalığın tedavisinde yeni yaklaşımlar getirebilir.

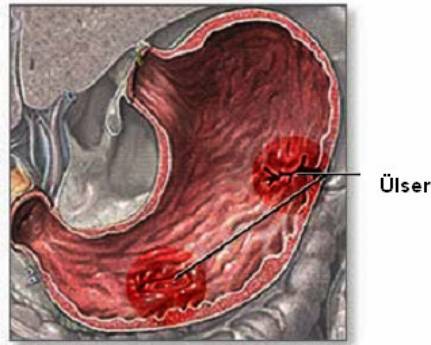
Sunulan çalışmada, etil alkol ile akut mide mukoza hasarı oluşturulan rat modelinde *Matricaria chamomilla L.* ekstresinin anti-ülser ve antioksidatif etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Mide Ülseri

Ülser sindirim kanalının mide özsuyu ile temas eden kısmında meydana gelen bir yaradır. Yemek borusu ile midenin birleşme bölgesinde, midede ve mideden hemen sonraki onikiparmak bağırsağında görülebilir. En sık onikiparmak bağırsak ülserine rastlanır. Fakat son yıllarda ağrı kesici ilaçların yaygın kullanımına bağlı olarak mide ülseri sıklığı da artmıştır. Midede görülenine "mide ülseri" veya "gastrik ülser", onikiparmak bağırsağındakine ise "duodenum ülseri" denir. Her ikisinin ortak ismi ise "peptik ülser"dir (Namara et al. 2000).

Peptik ülser hastalığının erişkinlerdeki morbidite ve mortalitesi yüksektir (Gold et al. 1999). İnsanlarda en sık görülen hastalıklardan biri olup toplumun %5-10'unda yaşamın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. Sık görülmesine karşın sık bir ölüm sebebi değildir. Erkeklerde görülme oranı kadınlara göre daha fazladır (Feldman et al. 2000). Çocuklardaki sıklığı, son yıllarda eskiye oranla 2-3 kat artmış olmasına rağmen, erişkinlerden daha azdır (Gold et al. 1999). Mide mukozasının inflamasyonu olarak tanımlanan ülser, (Şekil 2.1) çocuklardaki karın ağrılarının en önemli nedenlerinden biridir (Macarthur et al. 1995). Her ne kadar prevalansı tam olarak bilinmese de, gastrit ve mukozal ülserasyona yol açan nedenlerin bilinmesi karın ağrılarının tedavisi açısından önem taşımaktadır (Nagita et al. 1996).



Şekil 2.1 Mide ülseri

Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda ortalama yarım milyon duodenal ülser ve yaklaşık 90 bin hastaya mide ülseri tanısı konulmaktadır. Bu hastalar yaşamlarının her hangi bir döneminde %10 oranında hastalığın komplikasyonu ile karşılaşılırlar. Mide ülseri tanısı konan hastaların %35'in de ciddi bir komplikasyon çıkacağı tahmin edilmekte ve bütün mide ülserli olguların yaklaşık %10'unun altında bir malignite yattığı düşünülmektedir (Schwartz 1999). Kanama, perforasyon ve obstrüksiyon, mide ülserinin en sık rastlanan komplikasyonlarıdır. Ülser perforasyonu acil cerrahi girişim endikasyonu taşır (Cameron 2001).

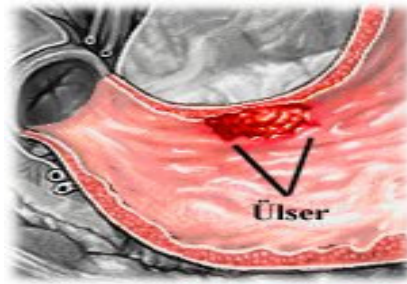
Ülser oluşumunda birden fazla etken mevcuttur. En önemli etken; mide özsuyu ve içerdiği maddelerdeki (asit-pepsin) artışın mide duvarına zarar vermesidir. Bunun yanı sıra bu etkenlere karşı mideyi koruyan (mukus) bileşimlerin azalması da mide duvarını asitin etkisine karşı savunmasız bırakarak ülsera yol açabilir. Ülser oluşumuna yol açan bazı dış etkenler de vardır. Bu nedenler içinde; *helikobakter pilori* infeksiyonu, alkol ve sigara kullanımı, ağrı kesici ilaç kullanımı, genetik yatkınlık ve stres en sık rastlanılanlardır (Erkan vd. 1998). Zamanında ve iyi tedavi edilmeyen gastrit, mide zafiyeti, karaciğer yetersizliği veya safra azlığı, kalp hastalıkları, sindirilmesi güç yiyeceklerin aşırı derecede kullanılması ülser oluşumunda etkenler arasındadır. *Helikobakter pilori* son zamanlarda, ülser oluşumunda oldukça etkili olduğu saptanmış bir bakteridir (Michelet and Agresta 2000). Bu bakterinin mideden uzaklaştırılmasına yönelik ilaç tedavileri hem ülser hastalığının iyileşmesini hızlandırmakta, hem de tekrarlamasını büyük ölçüde engellemektedir.

Ülserin en sık belirtisi ağrıdır. Ağrı, yanma ve tırmalanma şeklinde olabilir. Hastaların çok büyük bir bölümünde ağrı görülür. Gece hastayı uykudan uyandırabilir (daha çok duodenal ülserde). Bunun yanı sıra iştahsızlık, bulantı, kusma, şişkinlik ve erken doyma hissi de ülser belirtisi olabilir. Ülser hastalığında özellikle tedaviye gereken önem verilmediğinde dört ana komplikasyon gelişebilir. Bunlar ülserin kanaması, delinmesi, mide çıkışını daraltması ve karın içindeki diğer organlara yapışmasıdır (Uzunismail 2001).

Peptik ülser en sık 20–60 yaşları arasında görülür. Duodenal ülserler mide ülserlerine göre 5–6 misli daha sıktır. Asidite çalışmalarında mide ülserli hastalarda normale göre biraz daha az düşük mide asiditesi tespit edilmiş olup ülserasyonun oluşumu mukozal direnç mekanizmasındaki bir azalmaya bağlanmaktadır. Peptik ülserli hastaların %5-10'unda ilk belirti perforasyon olabilir. Her yıl için perforasyon riski %1'dir. Peptik ülser perforasyonuna bağlı mortalite %15 olup çoğunlukla gecikmiş tanı, ileri yaş ve yandaş hastalıklar yüzündendir (Cameron 2001).

Perforasyon sonrası akut karın bulguları ortaya çıkar. Karında yaygın duyarlılık ve rigidite vardır (tahta karın). Perforasyon gastrik ülserlerde daha nadir görülüp bu da çoğunlukla duodenum ön yüzünde prepilorik bölgede yerleşen ülserlerde görülür. Mide ülserleri midenin herhangi bir yerinde oluşabilir. Büyük çoğunlukla küçük kurvaturda, antrum ve korpus mukoza birleşiminde 2 cm'lik bölgede bulunurlar. 2/3'ü incisura angularis'te ya da bunun üzerinde ve yaklaşık %20'si bu bölgenin distalinde bulunur. Mide ülserlerinin %10'u bu bölgenin proximalinde, küçük kurvatur üst kısmında ve gastroözafageal bileşkeye yakın bulunurlar (Şekil 2.2). Mide ülserlerinin sadece %5'i büyük kurvatur ya da yakınında bulunur. Büyük kurvaturda yerleşen ülserler çoğunlukla selimdirler. Midenin diğer bölgelerinde bulunan ülserler ile benzer oranda habaset riski taşırlar (Cameron 2001).

Peptik ülser (PÜ) perforasyonları cerrahi aciller içerisinde oldukça sık rastlanan bir hastalık grubudur. PÜ perforasyonlu hastaların ölüm sebebi, peptik ülser hastalığının etyolojik faktörlerine ve hastalığın tedavisi ile bire bir ilişkilidir. PÜ perforasyonlarının tedavisi halen büyük oranda cerrahidir.



Şekil 2.2 Onikiparmak bağırsağına yakın bölgedeki ülser

Gastrit ve mide duodenum ülserleri, etyolojide belirgin bir neden olup olmamasına göre primer ve sekonder olarak iki ayrı bölümde incelenir (Gold 1996, Drumm et al. 1996). Peptik ülser gastrointestinal sistemin mide asiti ve peptik aktiviteye maruz kalan bölgelerinde, özellikle duodenum ve midede ortaya çıkan kenarları belirgin, genellikle yuvarlak ve mükölaris mukozaya kadar uzanan doku kaybıdır. Peptik ülser erişkinlerde olduğu gibi çocukluk çağında da erkeklerde kızlardan 2–3 kat fazla görülür. Bu fark küçük yaşlarda pek belirgin değildir (Erkan 2001). Primer gastritte antrum, sekonder gastritte ise daha çok fundus tutulmuştur. Daha önce farklı şekillerde sınıflandırılan ve bu nedenle bir kavram kargaşasına yol açan gastritler 1990 yılından itibaren Sydney sistemine göre histolojik ve endoskopik bulgular gözönüne alınarak sınıflandırılmıştır (Gold 1999). Histolojik olarak akut, kronik ve özel formlar şeklinde tanımlanırken, endoskopik olarak eritem, ödem, erozyon, atrofi, vasküler patern ve nodül varlığı belirtilmektedir.

Primer peptik ülser, sıklıkla duodenumda görülür ve bu nedenle duodenal ülser adıyla da anılır. Primer peptik ülser, çoğunlukla tekdir, komplikasyonu azdır ve kronik seyirlidir. Kronik gastrit veya peptik ülseri olan çocukların çoğunluğunda sekonder inflamasyon veya ülser mevcuttur.

Genellikle sayıları birden fazla olan sekonder ülserler her yaşta görülebilir, akut, gürültülü bir seyir gösterir ve komplikasyon sıktır. Akut stres, ilaç kullanımı (nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAID) gibi), kafa travması, cerrahi girişim etyolojide rol oynar. Bu ülserler hem mide hem duodenumda ortaya çıkabilirler ve aile öyküsü içermezler (Silen 1997, Kurata 1999). Duodenal ülserler daha çok bulbusta, mide ülserleri ise daha çok küçük kurvaturada yerleşim gösterirler. Sekonder peptik ülserler Zollinger-Ellison sendromu veya Crohn hastalığı gibi spesifik hastalıkların da bir bulgusu olabildiği gibi, nadiren kistik fibroz veya orak hücreli anemi gibi hastalıkların sekeli olarak da görülebilirler (Hirschowitz 1996, Rosenstein 1998).

Primer peptik ülserli olguların çoğunluğunda pozitif aile öyküsü vardır ve *Helicobacter pylori* (HP) en önemli etkidir (Sherman 1994, Erkan 1998). Birçok yazar tarafından

duodenal ülserlerde %90–100 oranında, mide ülserlerinde ise daha az oranda bu gram negatif, spiral bakterinin varlığı bildirilmiştir (Prieto et al. 2002, Yeung 1990).

Mide ve duodenal mukozanın koruyucu ve agresif faktörleri arasındaki dengenin bozulması sonucu, bozukluğun derecesine bağlı olarak inflamasyon, gastrit veya ülser oluşmaktadır (Tablo 2.1). Peptik ülser oluşmasında en önemli faktörler asit ve pepsin olmasına karşın psikolojik stres, ailevi yatkınlık, HP ve diğer faktörler de önemli rol oynamaktadır.

Tablo 2.1 Peptik ülser patogenezi

Agresif Faktörler	Koruyucu Faktörler
Asit	Vasküler endotel ve bazal membran bütünlüğü
Pepsin	Mukozal kan akımı
Nonsteroid-antiinflamatuar İlaçlar	Yüzeysel epitel rejenerasyonu
Steroid	Bikarbonat sekresyonu
Alkol	Mukus sekresyonu
Sigara	Lokal prostglandin sekresyonu
Helicobacter pylori	Fosfolipitler

2.2 Peptik Ülserin Komplikasyonları

Yapılan çalışmalar sonucunda mide mukozal hasarlara pek çok faktörün sebep olduğu bulunmuştur. Mide komplikasyonlarına sebep olan bu etkenleri dokuz ana grup altında toplayabiliriz. Bu gruplar; gastrik sekresyon, mukus-bikarbonat engeli, prostaglandinler, ilaçlar, genetik faktörler, kan grubu, psikolojik faktörler, infeksiyon ve beslenme (Tuncer 2001).

2.2.1 Gastrik sekresyon

Yapılan çalışmalar sonucunda mide asit sekresyonunun 3–4 yaş civarında erişkin değerlere ulaştığı gösterilmiştir (Kobel and Barbero 1967). Hidroklorik asit sekresyonu midenin corpus ve fundusundaki parietal hücreler tarafından sağlanır. Asitin azaltılmasını sağlayan birçok yeni ilacın hedefi olan hidrojen iyon pompası, H-K

ATPase mekanizması aracılığı ile çalışır. Bunun sonucu epitel hücresi apikal membranı aracılığıyla H⁺ ve K⁺ iyonları yer değiştirir (Kaneko et al. 2000). Parietal hücrelerin asit sekresyonu nöroendokrin (asetil kolin, vagus), endokrin (gastrin, pepsin) ve parakrin (histamin) yolla uyarılır. Mide ülserlerinde genelde asit sekresyonu azdır (Baron 1996). Buna karşılık duodenal ülserlerde normal düzeyin üstündedir (Mohammed et al. 1982). Nagita ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada mide ve duodenal ülseri olan çocuklarda asit sekresyonundaki fark gösterilmiştir. Primer mide ülseri olanlarda (HP'e bağlı) mide asiti anlamlı şekilde düşükken, duodenal ülseri olanlarda mide asiti erişkin düzeylerinin üzerinde bulunmuştur (Nagita et al. 1996).

2.2.2 Mukus-bikarbonat engeli

Gastroduodenal mukozadan suda erimeyen bir müköz jel salgılanır. Bu mukus 180 µm kalınlığında olup asit ve pepsinin epitel yüzeyine ulaşmasını engeller. Mukus mukozayı sindirim sırasındaki motilitenin yaratabileceği travmalardan ve yüzeysel hasarlar sonrasında gerçekleşen reepitelizasyon sırasında da korur (Younan et al. 1982). Ayrıca mukus içinde bulunan bikarbonat, hidrojen iyonlarını nötralize eder, pepsin ve hidroklorik asite karşı bir engel oluşturur. Mukoza tarafından bikarbonat yapılması prostaglandinler ve kalsiyum tarafından stimüle edilir, ancak alkol, noradrenalin, taurokolat ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) tarafından inhibe edilir (Mertz-Nielsen et al. 1996).

2.2.3 Prostaglandinler

Gastrik mukozada bulunan prostaglandinler histaminin stimüle ettiği gastrik sekresyonu inhibe ederler (Gold 1999). Ayrıca mukus ve bikarbonat yapımını ve mukozaya kan akımını arttırlar. Çok sayıda çalışmada prostaglandinlerin gastrik mukozayı alkol, stres, aspirin ve indometazin zararlarından koruduğu ve ülserli olgularda prostaglandin sentezinin bozuk olduğu gösterilmiştir (Rasquin 1995).

2.2.4 İlaçlar

Yetişkinlerde ve çocuklarda sık kullanılan bir ilaç olan aspirin mukus glikoproteinlerinin yapısını bozarak ve prostaglandin sentezini azaltarak mukus-bikarbonat engelini zayıflatır ve asit-peptik aktivitenin mukozaya daha kolay ulaşmasına yol açar (Meyer 1996). Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar da benzer yoldan peptik ülser oluşumuna yol açabilir (Imhof et al. 1997).

2.2.5 Genetik faktörler

Mide hormonlarından özellikle gastrin, pepsinojen I ve II'nin inflamasyon veya ülser oluşumundaki rolleri dikkat çekicidir (Taylor 1994). Peptik ülserde aile hikayesi pozitifliği olduğu iyi bilinmektedir (Rotter et al. 1999). Yapılan çalışmalarda duodenal ülserli çocuklarda ve ailelerinde pepsinojen I düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir (Oderda et al. 1990). Helicobacter pylori infeksiyonu olan hastalarda da kronik infeksiyonun, yüksek serum pepsinojen düzeyi ile birlikte olduğu bildirilmiştir. Aynı şekilde Liebman açlık gastrin düzeylerinin duodenal ülserli ve normal kişilerde farklı olmadığını ancak postprandial gastrin düzeylerinin duodenal ülserlilerde gastrik ülserli ve tekrarlayıcı karın ağrısı olan hastalardan anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir (Liebman 1999).

2.2.6 Kan grubu

Erişkinlerde olduğu gibi peptik ülserli çocuklarda da 0 kan grubu sıklığı daha fazladır (Rasquin 1995).

2.2.7 Psikolojik faktörler

Peptik ülserli hastaların %39-58'inde emosyonel stres hikâyesi bildirilmiştir. Bu kişilerin sessiz, zeki, sorumluluk sahibi ve bazen pasif olduğu bulunmuştur (Rasquin 1995).

2.2.8 İnfeksiyon

Yapılan birçok çalışmada gastrik mukozadaki HP kolonizasyonunun kronik gastrit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Drumm et al. 1997). Gastrointestinal patolojiler daha çok erkeklerde görülmesine karşın, HP'ye bağlı gastrit her iki cinsten eşit olarak saptanmıştır (Blecker 1994, Yeung 1990). Peptik ülserlerin hemen tamamı duodenum yerleşimlidir, mide ülserleri oldukça nadirdir (Chong et al. 1995). *Helicobacter pylori*'nin antibakteriyel ajanlarla eradikasyonundan sonra antasitlere dirençli peptik ülser olgularının iyileştiği ve nükslerin azaldığı görülmüş olup HP infeksiyonunun peptik ülser patogenezinde önemli rolü olduğu kabul edilmiştir (Yeung 1990).

2.2.9 Beslenme

Prostaglandinler araziidonik ve linoleik asit gibi poliansatüre esansiyel yağ asitlerinden sentez edilirler ve mukoza korunmasında önemli rolleri vardır. Batılı gelişmiş ülkelerde bitkisel yağ tüketiminin artmasına bağlı olarak erişkinlerde peptik ülser sıklığının azaldığı bildirilmiştir (Hollander and Tarnawski 1996). Lifli gıdaların ülser gelişmesini engellediği, az lifli gıdalarla beslenen peptik ülserlilerde nüks olasılığının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Diyetle acılı, baharatlı gıdaların fazla olması ise ülser gelişmesini kolaylaştırır. Sütün antasit özelliği yanında lipit içeriğinin gastrik mukozayı koruyarak anti-ülser özellikleri olduğu öne sürülmüştür, ancak içerdiği proteinler nedeniyle de asit salgısı ve peptik aktiviteyi arttırdığı unutulmamalıdır (Dial and Lichtenberger 2000).

2.3 Peptik Ülserin Tanısı

Peptik ülser toplumun büyük kesimini ilgilendiren, yaygın bir hastalıktır. En çok görüldüğü yaşlar 20–40 arasındadır. İnsanların yüzde 10'u ülserlidir, ülser geçirmiştir ya da yaşamının bir döneminde ülserli olacaktır. Gençlerde, 12 parmak barsağı (duodenum) ülserlerinin midedekilere oranı 10/1 şeklindedir (Şener vd. 2004).

Ülser hastalığı çoğunlukla sinsi başlar ve dönem dönem alevlenerek kronik biçimde sürüp gider. Sakin dönemlerde hastalar şikayetsizdir ve hiçbir gıda veya davranış

kendilerini rahatsız etmez. Seyrek de olsa doğrudan kanama veya delinme gibi bir komplikasyon ile hastalık başlayabilir. Hastalığın nasıl seyredeceğini, alevlenmelerin ne zaman ve ne şiddette geleceğini söylemek mümkün değildir. İlkbahar, sonbahar ve oruç tutanlarda ramazan aylarında sıklıkla alevlenmeler beklenir (İnt. kyn. 1).

Mide ülseri açlık ağrıları şeklinde veya özellikle gece uyandıran ve sırta yayılan karın ağrıları, yanma, kaynama, hazımsızlık, halsizlik şeklinde ortaya çıkabilir. Ağrılar midenin boş olduğu zamanlarda, öğün aralarında veya yemekten sonra belirginleşir. Birkaç dakika ya da birkaç saat devam edebilir (Uzunismail 2001).

Peptik ülser tanısı genellikle şikayetlerin özellikleri ile konulur. Hastalığın kesin tanısı ise endoskopi ile koyulur. Özellikle peptik ülser için tipik olmayan kilo kaybı, kusma ve kolay doyma gibi şikayetler veya hastanın yaşı gerektiriyorsa endoskopik değerlendirme muhakkak yapılmalıdır. Çünkü bunlar daha tehlikeli hastalıkların habercisi olabilir. Bu tanı yöntemi ile ülserin olup olmadığı, ülserin yeri, kanama tehlikesi olup olmadığı anlaşılır. Kanamakta olan ülserler de endoskopik yöntemler ile genellikle ameliyata gerek kalmadan tedavi edilebilirler. Endoskopik değerlendirmenin sağladığı bir diğer imkan da, eğer mide ülseri saptanır ise altta yatan bir kanser olup olmadığını anlamak için biopsi alınabilmesidir. Yine kanama ile baş vuran hastada endoskopik değerlendirme ile eğer yeniden kanama riski taşımayan bir ülser saptanmış ise hastaların erkenden taburcu edilme imkanı vardır (Bal 2001).

Peptik ülser tanısında ve kanamalarında önerilen tanı yöntemi üst sindirim sisteminin endoskopik değerlendirilmesidir. Mide kanseri sıklığı belirli yaşlarda sonra arttığından, ağrı ve yanma gibi peptik ülser için tipik şikayetlerde bile endoskopik değerlendirme gereklidir. Duodenum peptik ülserlerinde kanser riski azdır. Ancak mide ülserlerinin kansere bağlı ülserler olma olasılığı vardır (Andrews et al. 1998).

2.4 Mide Ülserinin Tedavisi

Ülser tedavisinin amaçları; ağrının geçirilmesi, ülser iyileşmesinin hızlandırılması ve tekrarın önlenmesidir. Tedavi; ilaç tedavisi ve cerrahi tedavi olarak ikiye ayrılır. İlaç

tedavisi çok yönlüdür. Bu tür bir tedavide mide asitini azaltıcı ilaçlar, mideyi koruyucu faktörlerin etkisini artıran ilaçlar ve *helicobakter piloriye* karşı kullanılan ilaçlar kullanılır. Cerrahi tedavi günümüzde daha çok komplikasyon geliştiğinde tercih edilmektedir (Erkan 2001).

H. pylori peptik ülserleri bakteriyi öldüren, midedeki asiti azaltan ve mide zarını koruyan ilaçlarla tedavi edilir. Bakteriyi öldürmek için antibiyotikler kullanılır. İki cins asit üretimini bastıran/azaltan ilaç kullanılabilir; Hidrojen bloke ediciler ve proton pompalı önleyiciler (Treiber 2000).

Hidrojen bloke ediciler, asit salgılanmasını uyarıcı/stimüle eden histamini bloke ederek/engelleyerek işe yararlar. Birkaç hafta içinde ülser ağrısını azaltmaya yardımcı olurlar. Proton, yani mideye asit pompalamayı önleyici inhibitörler ise, asiti mideye pompalayan mekanizmayı durdurarak asit üretimini bastırarak yok ederler (Öztürk 1991).

Hidrojen bloke ediciler ve proton grubu ilaçlar, yıllardır mide ülserlerinin tedavilerinde hastalara tek başlarına önerildikleri zaman, *H. pyloriyi* yok edemezler ve *H. Pylori*'den kaynaklanan ülserleri de tedavi edemezler. Pepto-Bismol'un içindeki bismuth subsalicilate midenin içindeki zarı asitten korumak için kullanılır. Bu da *H. pyloriyi* öldürür.

Tedavi genellikle antibiyotikler, asit üretimini bastırıcılar ve mideyi koruyucuların bileşimi ile yapılır. Dünyanın dört bir yanında peptik ülserde uygulanan antibiyotikler değişebilir çünkü değişik bölgelerde bazı antibiyotiklere direnç görülmektedir (Bal 2001).

H. pylori tedavisinde tek bir ilaç kullanımı asla tavsiye edilmez. Yapılan araştırmalara göre, en etkili tedavi iki hafta süren, üçlü tedavi denilen tedavidir. Bakterileri öldürmek için iki adet farklı antibiyotik ve asit üretimini bastırıcı ile mide iç zarını koruyucu bir ilaç üçlüsüdür. Bu iki haftalık üçlü ilaç tedavisi ülserin semptomlarını azaltır, bakterileri öldürür ve hastaların % 90'ında ülserin tekrarlamasını önler (Vaira 1999).

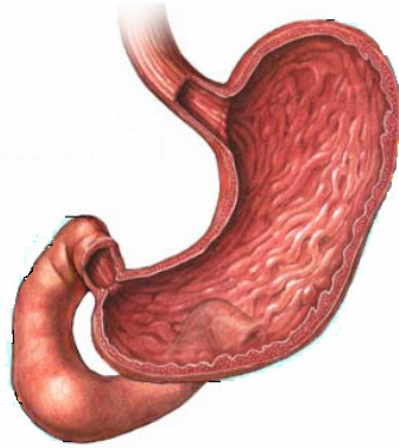
Uygun süre ve biçimde tedavi gördüğü halde iyileşmeyen ülserliler ile tekrarlayan veya durdurulamayan kanamalar, ülser sonucu darlık gelişmesi ile ortaya çıkan kusmalar

veya ülserin delinmesi gibi bir komplikasyon gösteren hastalar cerrahi yöntemler ile tedavi edilirler (Treiber and Lambert 1998).

2.5 Midenin Yapısı

2.5.1 Midenin Anatomisi

Sindirim borusunun (*canalis alimentarius*) en geniş kısmı olan mide, karın boşluğunun sol üst kadranında yerleşmiş J şeklinde bir organdır (David 1997). Özefagus ile duodenum arasında yerleşmiştir. Mide karın boşluğunun yukarı kısmında, diafragmanın altında, transvers kolon ve transvers mezokolonun üzerinde bulunur (Şekil 2.3). Midenin ön üst yüzü, karaciğer sol lobunun arkasında bulunur (Kural 1990).



Şekil 2.3 Midenin yapısı

Proksimalden distale doğru pars cardiaca, fundus ventriculi, corpus ventriculi, pars pylorica gibi bölümlere ayrılmıştır (Jacobs 2000). Ön üst yüzü (*paries anterior*), arka alt yüzü (*paries posterior*), sağ kenarı kurvatura minör, sol kenarı kurvatura major ismini alır. Paries anterior alt yüze nazaran daha geniştir ve peritoniyum ile örtülüdür. Paries posterior pars pyloricaya ait bölümde sağdan sola ince bir şerit halinde pankreas ile bunun hemen üzerinde küçük bir alanda sol glandula suprarenalis, bunun altında sol böbrek, kurvatura majora yakın olan bölüm ile transvers mezokolon ile komşuluk yapar.

Posterior yüzün küçük kurvatura yakın olan yüzü diafragma ile büyük kurvatura yakın kısmı dalak ile komşuluk yapar.

Küçük kurvatur bütün uzunluğunca *ligamentum hepatogastricum (omentum minus)* ile karaciğere bağlanmıştır. Büyük kurvaturun yukarı kısmında mideyi dalak ile bağlayan *ligamentum gastrolienale*, aşağı kısmında mideyi transvers kolona bağlayan *omentum majus* tutunur. Omentum majus ve minus yağ gözeli doku içerisinden geçen damar ve sinir yapıları içerir (Victor 1996).

Mide beş arter tarafından kanlanır. *Sol gastrik arter* direkt olarak çölyak trunkusdan çıkar ve kardiyak bölgeyi besler. *Sağ gastrik arter* küçük kurvaturu, hepatik arterin dalı olan *sağ gastroepiploik arter* büyük kurvaturu besler. *Sol gastroepiploik arter* ve *kısa gastrik arterler* splenik arterden çıkar ve bu arterde büyük kurvaturu besler (David 1997).

Midenin sempatik sinir inervasyonu gastrik ve gastroepiploik arterleri takip eden sinirler yoluyla *çölyak pleksus*'dan gelmiştir. Dalları sol ve sağ frenik sinirden gelir. Parasempatik innervasyon özefagogastrik bileşkeye bitişik uzanan anterior ve posterior trunkus yoluyla *nervus vagus*'tan gelir (David 1997).

Mide venleri *v. gastrica dextra*, *v. gastrica sinistra*, *v. gastroepiploica dextra*, *v. gastroepiploica sinistra*, *v. gastrica breves*, *v. pyloricadır*. Bütün bu venler genel olarak aynı isimli arterleri takip ederek vena portaya dökülür (Kural 1990).

Tunica mucosa'dan başlayan lenf damarları, önce tela submucosa'da zengin bir pleksus yapar. Daha sonra tunica muscularis'ide delerek tunica serosa altında tekrar bir pleksus yapar. Genellikle venlerin gidişini takip ederek yakın çevredeki lenf gangliyonlarına dökülürler. Bu lenfatikler ve gangliyonları şunlardır; küçük kurvatur ve pilor çevresinden gelen lenf damarları *nodi lymphatici sinistri* ve *nodi lymphatici coeliaci*, büyük kurvatur ve çevresinden gelen lenf damarları *nodi lymphatici gastroepiploici*'ye, mide fundus bölgesinin lenfatikleri *nodi lymphatici panreotocilienalis'e*, mide kardiya bölgesi lenfatikleri *nodi lymphatici cardiaci*'ye dökülürler (David 2003).

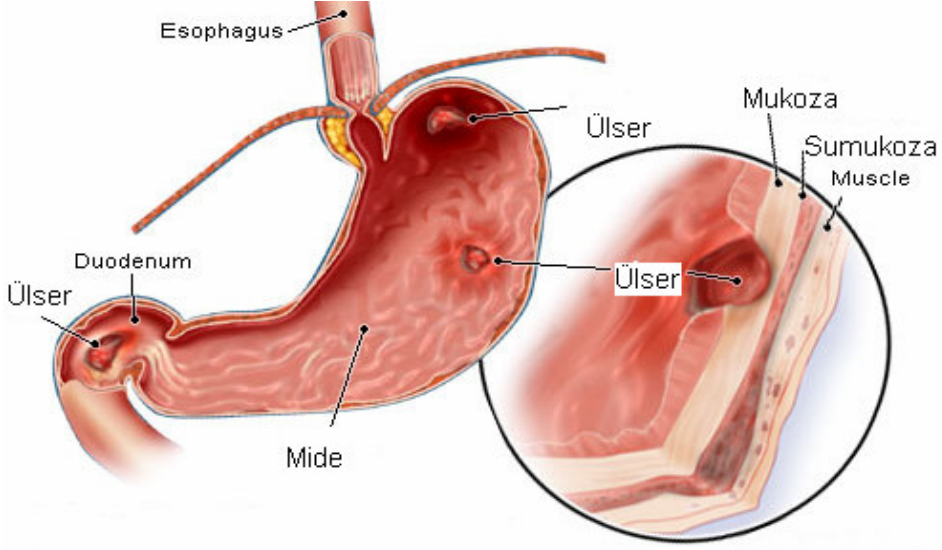
2.5.2 Midenin Fizyolojisi

Mide, ağızdan alınan gıdaların zamanlı bir şekilde duodenuma aktarılmasından önce çalkalandıkları ve öğütüldükleri bir depo görevini üstlenmiştir. Bu önemli mekanik görevlerinin yanı sıra, ayrıca HCl ve bunun etkisi ile proteolitik pepsin'e dönüşen pepsinojen salgılayarak protein sindirim işlemini başlatır. HCl; paryetal hücrelerden, pepsinojen ana hücrelerden salgılanır. Her iki hücrede mide mukozasında, özellikle midenin korpus ve fundusunda bulunurlar. Asit salınımını üç endojen kimyasal madde uyarır: Gastrin, histamin, asetilkolin. Asetilkolin, mide içindeki vagal (kolinerjik) sinir uçlarından midedeki gerilme refleksi ile veya mide salgısının sefalik evresi ile uyarılarak salgılanır. Gastrin midenin antrumu ve duodenumdaki G hücreleri'nden, büyük ölçüde protein sindirim ürünleri ve alkali maddeler tarafından uyarılarak salgılanır (gastrik evre). Histamin de ana hücrelere yakın mast hücrelerinden salgılanır ve HCl salgısında artmaya neden olur. Mide ve duodenum, mukozayı mide özsuysundaki asit-pepsin karışımının etkilerinden koruma amacı ile birçok savunma mekanizması geliştirmişlerdir (Naumann and Crabtree 2004).

İnce bir mukus tabakası sürekli olarak yapılı ve mukoza hücrelerinin üzerini koruyucu olarak örter. Yüzeydeki apikal hücreler mün tabakasının içine veya üzerine bikarbonat salgırlar. Buna ek olarak hasarlı hücrelerin dökülmesi ve yerine rejenerasyon ile yeni epitel hücrelerinin gelmesi bir diğr savunma mekanizmasıdır (Özgür 2005).

2.5.3 Mide Histolojisi

İnsan midesi üç farklı histolojik alana bölünmüştür: Kardial, fundus ve korpus, antrum ve pilor. Bunların içerisinde en geniş bölge fundus ve korpus bölgesidir (Şekil 2.4). Mide duvarı tüm sindirim kanalının karakteristiğı olan dört genel katman sergiler bunlar Mukoza, submukoza, muskularis propria veya eksterna, serozadır (Victor 1996).



Şekil 2.4 Midenin katmanları ve ülser yarası

2.6 Mide Ülseri ve Oksidatif Stres

Alkolizm gelişmiş ülkelerde en başta gelen sağlık sorunlarından biridir. İsveç, Norveç, Amerika, Fransa gibi ülkelerde yaygınlık oranı yetişkin nüfusta % 10-15 'tir. Ülkemizde alkol tüketimi hızla artmaktadır. Alkolizm, yüksek dozda ve çok sık alkol tüketimine bağlı olarak gelişen alkol bağımlılığıdır. Bunların yanı sıra psikolojik ve sosyal baskılar hastalığı etkinleştirici sebeplerdir. İleri dönemlerde hastalık, vücudun tüm sistemlerine kardiovasküler sisteme, sinir sistemine, mide ve karaciğere zarar verir. Ne yazık ki, bu bölgelerdeki tahribat ölümcül sonuçlar doğurur (Aşıcıoğlu 2005).

Alkolün tarihi neredeyse insanlık tarihi kadar eskidir. İnsanlığın yerleşik hayata geçmesiyle alkol üretimi de başlamıştır. İlk bira bundan 8 bin yıl önce Mezopotamyalıların arpayı ekmek yapmak için ilk ıslah etmesiyle yapılmıştır. Sümerlerin 6 bin yıl önce Godin Tepelerinde (Batı İran ve Anadolu) bira ve şarap içtiği bilinmektedir. İnsanoğlu daha sonra fermente edilmiş meyve, tahıl ve baldan alkol elde ederek alkolü, iyice hayatına sokmuştur (İnt. kyn. 2).

Ağız yolundan alınan etil alkolün % 20'si mide mukoza epitellerinden kolayca emilir. % 80'i ince bağırsakların üst kısmından doğrudan emilir. Bu bölge aynı zamanda B vitaminlerinin de emilim bölgesidir. Ağız, yemek borusu ve kalın bağırsaklardan da emilebileceği bilinse de bu değerler ihmal edilebilir düzeydedir. Etil alkol suda kolay çözünebildiği için hızla kan dolaşımına katılarak tüm dokulara yayılır ve tüm vücut sıvılarına geçebilir. Kan alkol değeri, alkol alımı bittikten ortalama 45–60 dakikada en yüksek düzeye ulaşır sonra tedricen azalır. Midenin boş olması emilimi hızlandırır. Ayrıca alkolün hızlı alımı da üst düzeye erişme zamanını azaltır. İçilen içkide alkol yoğunluğu düşük (%10–20) ise emilim o denli hızlı olur (Dolar 2002).

Alkolün % 90-98'i karaciğerde oksidasyon yoluyla metabolize edilir. Geri kalan % 2-10'luk kısım böbrekler, akciğerler ve ter yoluyla değişmeden atılır. Uzun süre alkol kullanan kişilerde enzim sistemlerindeki yoğunluk ve duyarlılık artışı nedeniyle metabolizma daha hızlıdır (You and Crabb 2004).

Oksidatif stres oluşumunda rol alan ve birçok araştırmacı tarafından deneysel olarak ülser hasarı oluşturduğu tespit edilen kimyasallardan biri alkoldür (Lieber 1994). Alkol kullanımı, derecesine ve sıklığına bağlı olarak, midede anlamlı, yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olmaktadır (Lieber 2004).

Etanol alımından sonra midede serbest oksijen radikallerinin oluşumunun gerçek mekanizması hala bilinmemektedir (Karaoglu vd. 1999; Szelenyi and Brune 1988). Son zamanlarda mukozal bariyerin gastrik mukozada etanol difüzyonunu engellemediği gösterilmiştir. Bundan dolayı lipofilik etanolün rolatif olarak hücreler tarafından tutulabileceği de kabul edilebilir. Bu nedenle etanolün oksidatif metabolizması sitokrom P-450 içeren mikrozomlar tarafından oluşturulan hidroksil radikalleriyle etkileşebilir. Sonuç olarak, sıçanın gastrik mukozasında etanole bağlı oluşan hemorajik lezyonlar ile inflamatuvar reaksiyonlarda gözlemlenen belli olaylar arasında bir benzerlik çizilebilir. Ekstra ve intraseluler olarak oluşan SOR'inin oluşumunda etanolün yer aldığı açıktır (Flohe et al. 1985). Gastrik mukozada etanolden sonra gözlenen mikrovasküler değişikliklerin (artmış permeablite, staz) serbest radikal katılımının gösterildiği patolojik olaylarla benzer olduğu görülmektedir (Kvietys et al. 1990). Etanol, gastrik

mukozada mast hücrelerinin degranulasyonu ve lezyonlarına sebep olur. Bazı çalışmalar etanolün mide duvarı gangliyonik nikotinik reseptörlerini stimule ettiğini desteklemektedir. %14 konsantrasyonun üzerindeki etanolün mukozal bariyeri kırdığı ve %25 etanolün gastrik mukozada hasar başlattığı gösterilmektedir (Yüncü vd. 1996).

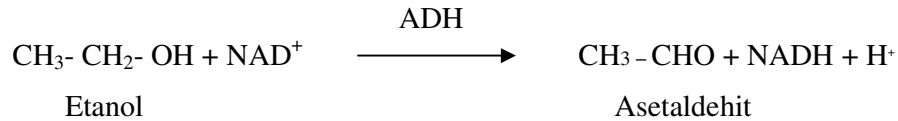
Asit ve pepsinin epitel yüzeyine ulaşmasını gastroduodenal mukozadan salgılanan suda erimeyen müköz jel engeller. Mukus mukozayı sindirim sırasındaki motilitenin yaratabileceği travmalardan ve yüzeysel hasarlar sonrasında gerçekleşen reepitelizasyon sırasında da korur (Younan et al. 1982). Ayrıca mukus içinde bulunan bikarbonat, H⁺ iyonlarını nötralize eder, pepsin ve HCl'e karşı bir engel oluşturur. Ancak alkol alınması müköz jel yapısına büyük ölçüde zarar verir (Mertz-Nielsen et al. 1996). Bu durum mukozada hasarların, yaraların ve kanamaların oluşmasına sebep olur.

Midede asit ve pepsinin (agresif faktörler) zararlı etkisi ile, koruyucu faktörler (defansif faktörler; mukus, bikarbonat sekresyonu, mide epitelyum hücrelerinin bütünlüğü, yenilenmesi ve kanlanması) arasında denge vardır. Bu denge agresif faktörler lehine bozulduğunda ülser oluşur (Soll 2000).

Alkol metabolizması için üç ana yol bulunur ve bunların her biri farklı subsellüler bölümlerde yer alır. Alkol metabolizmasında rol oynayan enzimler;

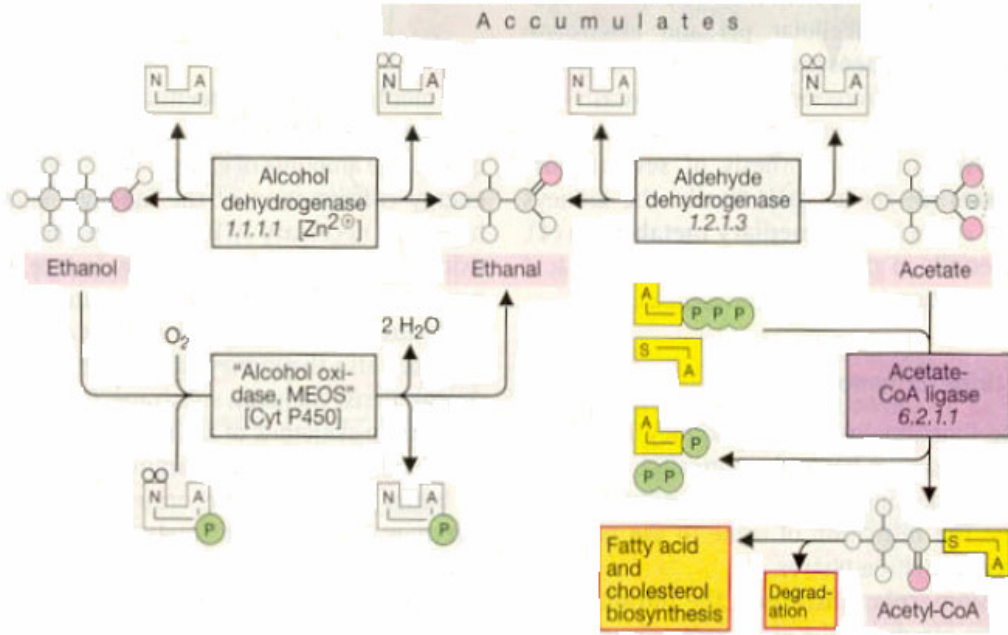
1. Sitolozde yer alan alkol dehidrogenaz (ADH)
2. Endoplazmik retikulumda lokalize mikrozomal etanol okside edici sistem (MEOS)
3. Peroksizomlarda lokalize katalaz (You and Crabb 2004).

Stoplazmik bir enzim olan ADH, alkolün, karaciğer hepatositlerinde asetaldehite çevrilmesini katalize eder ve alkolün parçalanmasında en etkin rolü oynar (Dolar 2002).



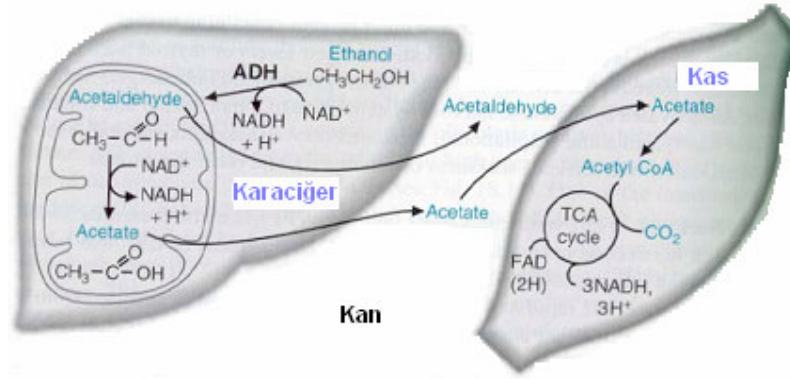
Etanol karaciğer hücresindeki alkol dehidrogenaz (ADH) enzimi ile asetaldehite yıkılır. Daha sonraki basamakta asetaldehid, aldehid dehidrogenaz (ALDH) veya ksantin

oksidaz tarafından daha ileriye oksitlenerek asetik asite, son olarak asetik asit de asetil-CoA'ya dönüşmekte oradan da karbondioksit ve suya dönüştürülür. Alkolün metabolizması sırasında kofaktör olarak kullanılan NAD/NADH oranındaki belirgin artış çok önemli metabolik sonuçlar doğurur (Aşıcıoğlu 2005) (Şekil 2.5).



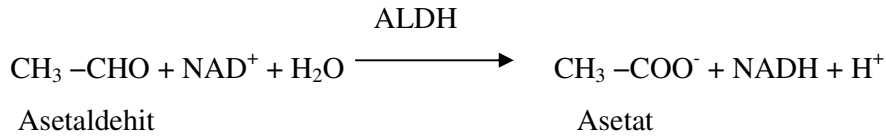
Şekil 2.5 Etil alkol metabolizması

Sitrik asit (Krebs) döngüsü baskılanarak karaciğerde yağ asitleri oksidasyonu azalır, hiperlipemi gelişir. Karaciğer yağlanması ana düzeneği budur (Montgomery 1996). Laktat/pürivat oranı artar. Bu durum laktik asidoza yol açar. Kandaki yüksek laktik asit düzeyi hiperürisemiyeye neden olur. Alkol tarafından indüklenmiş ketoz ve artmış purin yıkımı da hiperürisemiyeyi artırabilir (Montgomery 1996). Artan purin indirgenmesinin diğer bir olası sonucu, ksantin oksidaz (XO) tarafından ROS'ların üretimidir (You and Crabb 2004). Artmış NADH / NAD⁺ oranı lipogenezin artmasına ve hipoglisemiyeye neden olur. Sitrik asit siklusunun aktivitesi azalır (Şekil 2.6). Yağ asiti oksidasyonunun azalmasına bağlı olarak trigliserid sentezi artar. (Janssen et al. 1993).



Şekil 2.6 Etil alkolün dokulardaki çevrimi

Asetaldehit de primer olarak mitokondrial bir enzim olan asetaldehit dehidrogenaz (ALDH) tarafından oksidasyona uğratarak asetat ile karbondioksit ve suya çevrilebildiği gibi, sitrik asit siklusuna girerek yağ asitleri gibi önemli biyokimyasal maddelere dönüşür. Bu sistemde kofaktör olarak NAD^+ kullanılır ve ortamda NADH miktarında artış görülür.

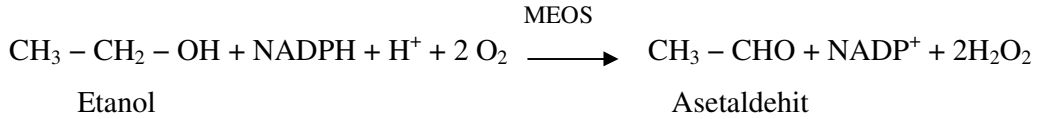


Asetaldehit, metabolik olarak son derece reaktif ve toksiktir. Proteinlere ve diğer makromoleküllere bağlanır ve bu bileşiklere karşı antikor oluşumuna neden olur. Hücrelerdeki mikrotubuler sistem asetaldehit tesiriyle bozulur ve protein atılımı durur. Asetaldehit, glutatyonun 3 aminoasidinden biri olan L-sistein ile hemiasetal teşkil ederek, glutatyon kaybına yol açar. Ayrıca, aldehit oksidaz tarafından okside edilerek, demir varlığında serbest radikal oluşumuna neden olur (Tuma 2002). Yine, serbest radikallerin yol açtığı lipit peroksidasyon ürünleri olan, MDA ve hidroksinonenal (4-HNE) ile kompleksler teşkil ederek sitorom P 450 E2 sistemine bağlanır ve hücre yüzeyinde antijenik yapılar oluşturur (Albano 2002).

Asetaldehitin olası toksik etkileri

1. Metabolik
 - Mitokondrial oksidatif fosforilasyonun bozulması
 - Lizil ve diğer serbest amino asitlere bağlanarak enzim inhibisyonu
 - Mikrotubuler protein atılımında bozulma
2. Oksidatif
 - Glutatyon ve antioksidan mekanizmalarda bozulma
 - Lipit peroksidasyonu ve serbest radikal artışı
 - Toksik lipit aldehitlerde birikim
3. İmmunotoksik
 - Protein + asetaldehit antijenitesi
4. Proinflamatuvar ve Profibrotik
 - Liposit kollajen üretiminin aktivasyonu
 - Sitokin salınımında artma

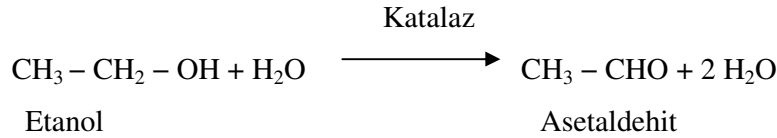
Alkol metabolizmasında rol alan diğer bir enzim sistemi MEOS, etanolü mikrozomal sitokrom P450 2E1 enzimi tarafından oksidasyona uğratır (Fickert and Zatloukal 2000).



Reaksiyon sonucu bir reaktif oksijen radikali olan H_2O_2 oluşur (Montgomery 1996). Bu molekül glutatyon ile nötralize edilmediğinde lipit peroksidasyonuna yol açar. Lipit peroksidasyonu sonucu hücre membranının kalsiyum geçirgenliği artar (You and Crabb 2004).

MEOS, alkolün oksidasyonunda rolü çok az olup, ancak yüksek kan ve doku etanol düzeyinde devreye girer. Kronik alkol tüketimi enzimin upregulasyonuna sebep olur. Bu nedenle kronik alkol hastalarda etanol oksidasyonu hızlanmıştır. Bu sistemde ortaya çıkan ROS'lar hepatosellüler hasara sebep olabilme ve/veya provoke edebilme

yeteneğindedir (Dolar 2002). Hücresel asetaldehit artışı sonucu bu yan ürünün albumin, kollajen ve lipoproteinlerce alkilasyonu hızlanır. Bu yeni kombinasyonlar, neoantijen olarak etki göstererek immün cevaba yol açar ve sonuçta inflamatuvar mekanizmaları başlatır (Lumeng and Crabb 1994). Ayrıca, katalaz da alkolü okside eden ancak fizyolojik şartlarda alkol metabolizmasında önemli rolü olmayan peroksizomal bir enzimdir (Sarti 2003).



Organizmada etanol metabolizması esnasında meydana gelen artmış lipid peroksidasyonu, ya midede oluşan peroksidatif sürece bağlı olarak indirek, ya da etanolün dolaşan lipidler ve hücre membranları üzerine direk etkisinden ileri gelebilir (Lindi et al. 1998).

2.7 Oksidan ve Antioksidan Sistem

Yaşamın sürekliliğinin sağlanması, hareket, iş yapabilme ve büyüme gibi bütün fizyolojik olaylar, enerji tarafından sağlanır. Tüm diğer aerobik canlılar gibi, yaşamak için oksijene ihtiyaç duyan insanlar da, enerji gereksinimini, oksidatif metabolizma yani aerobik metabolizma tarafından kontrol edilen reaksiyonlar sonucu elde eder. Aerobik metabolizma, karbon ve hidrojen içeren metabolitlerin, karbondioksit ve suya tamamen yükseltgenmesini kapsar (Montgomery 1996). Oksijen, oksidatif metabolizma sırasında enerji eldesi için suya indirgenirken çok az bir kısmı da “serbest radikaller” adı verilen, elektronlarını kaybetmiş zararlı maddelere dönüşür. Serbest radikaller, tek elektron eksiklikleri nedeniyle başka moleküllerle kolayca elektron alışverişi yapabilir veya onlarla birleşebilirler. Böylece diğer moleküllerin yapı ve fonksiyonlarını değiştirebilir, hatta pekçok dokuda hücre hasarı meydana getirebilirler (Porter 1998). Serbest radikaller, organizmada, diğer metabolik yolların işleyişi sırasında da oluşabilmekte

veya çeşitli dış etkenlerin etkisiyle de meydana gelebilmektedir (Aruoma 1991). Birçok hastalığın oluşması ve patolojik durumun ortaya çıkmasında serbest radikallerin rolü vardır (Southorn 1998). Bunun yanısıra, bu molekülleri yakalayıp etkisiz hale getiren, “antioksidan” adı verilen maddeler bulunur. Antioksidanlar, bu moleküllerin doku savaşlarında etkisiz hale gelmesini sağlayabilirler. Normal koşullarda vücut, doğal antioksidan sistemleriyle serbest radikallerin zararlı etkilerini önler. Vücudun antioksidan savunması ile serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik sonucu, hücrelerin lipit tabakası peroksidasyona uğrayarak, oksidatif stres diye adlandırılan hücre hasarları meydana gelir (Cochrane 1991). Çevreden ve besinlerle, oksidan etkili zararlı maddelerin vücuda alınmasının yanı sıra, yaşın ilerlemesiyle ortaya çıkan azalan enzim aktivitesine bağlı olarak da vücudun antioksidan savunma mekanizması yetersiz kalabilmektedir. Neyse ki, antioksidan görevleri olan çeşitli vitaminler, mineraller ve belirli enzimlerin dışarıdan vücuda alınabilmesi yanında, beslenme de iyi bir antioksidan savunma aracı olabilmektedir (Dorgan et al. 1998).

2.7.1 Oksidan Moleküllerin Hücresel Kaynakları

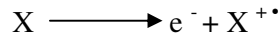
Genel olarak oksidan moleküllerin üretildiği yerler mitekondriler, sitozol, peroksizomlar olarak sıralanabilir (Tetik 2005). Plazma membranındaki lipit peroksidasyonu, hücrelerdeki bazı bileşiklerin otooksidasyonu, oksijen konsantrasyonunun yükselmesi ve birçok enzimin katalitik siklusları sırasında, aktive olmuş fagositlerin bakterisidal rolleri sonucu oksidan moleküller açığa çıkmaktadırlar (Akkuş 1995, Wood and Simith 1991).

2.7.2 Oksidan Moleküllerin Biyolojik Kaynakları

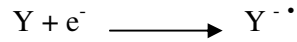
Uyuşturucu ve alkol gibi alışkanlık yapan maddeler, antineoplastik ajanlar, stres (Akkuş 1995), hava kirliliği, kimyasallar, paraquat gibi pestisitler, demir kurşun gibi metaller, antibiyotikler ve iyonize edici radyasyon başlıca eksojen radikal kaynaklarıdır (Onat 2002, Wood and Simith 1991).

2.8 Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Canlı hücrelerin yapıtaşlarını oluşturan moleküllerin atomları, kovalent bağlarla birbirine bağlıdır. Bu tip bağlar paralel olmayan yörüngelere sahip iki komşu atomun arasındaki elektronun ortaklaşa kullanılmasına dayanmaktadır. Yeterli bir enerji kaynağı ile (radian ısı veya çoğu kez kimyasal etkiler) bu bağ kopabilir (Akkuş 1995). Bu tip bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü, kararsız, kimyasal reaktiviteleri yüksek molekül veya atomlar “serbest radikal” olarak adlandırılırlar (Cheeseman and Slater 1993). Radikal, eşleşmemiş elektronun atomik ya da moleküler orbitali kendi başına işgal etmesidir. Sembolün üzerine bir nokta konur, bu serbest radikal türlerine özgü bir işarettir (Murray 1990). Serbest radikaller genelde üç temel mekanizma ile oluşmaktadır. Bunlar, bir molekülü oluşturan kovalent bağın homolitik yarılması, molekülü oluşturan atomlardan birinin elektron kaybetmesi ve bir molekülün yapısına tek bir elektron eklenmesi olarak sıralanabilir (Onat et al. 2002). Serbest radikaller, canlı organizmalarda birçok kimyasal reaksiyonda kullanılan metabolitlerdendir. Vücutta olağan serbest radikal oranının değişmesi sonucunda oksidatif stres meydana gelmektedir. Radikaller; radikal olmayan atom veya molekülden bir elektron kaybıyla oluşabilir;



Diğer bir mekanizma ise radikal olmayan atom veya molekülün bir elektron kazanması ile serbest radikal oluşur;



Oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulması olarak tanımlanan oksidatif stres; diabet, alzheimer, böbrek yetmezliği gibi birçok patolojik durumda (Dalle-Donne et al. 2003), hatta yaşlılıkta (Onat vd. 2002) ve alkol, radyasyon gibi biyolojik kaynaklı oksidan maddelere yoğun bir şekilde maruz kalma sonucunda da ortaya çıkmaktadır. Serbest radikaller insanlarda elliden fazla hastalığın patolojisi ile ilişkilendirilmektedir.

2.8.1 Serbest Oksijen Radikalleri (SOR)

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Oksijen (O_2), elektron alıcısı olarak, aerob organizmaların yaşamı için gerekli bir maddedir. Memeliler hücrelerindeki ATP üretiminin büyük bir kısmını mitokondrial elektron transport sisteminde, oksijenin dört elektronunun su (H_2O) oluşturmak üzere indirgenmesiyle elde ederler (Akkuş 1995). Fakat bu süreçte oksijenin %1-3'ü tam olarak suya dönüşmez ve ara ürün olarak serbest oksijen radikalleri ve bunların da çeşitli reaksiyonları ile reaktif oksijen türleri (ROS) meydana gelir (Cheeseman and Slater 1993). Reaktif oksijen türleri Tablo 2.2'de (Onat vd. 2002) gösterilmiştir.

Hücre içinde reaktif oksijen radikallerinin oluşumu en fazla mitekondrilerde gözlenir. Başlıca radikal kaynağı mitekondri membranındaki elektron transport zinciri olsa da nötrofiller, monositler ve makrofajlar, SOR üretimi bakımından yüksek aktiviteye sahip hücrelerdir (Witko and Sarsat 2000).

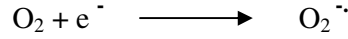
Tablo 2.2 Reaktif oksijen türleri

Radikaller	Radikal Olmayanlar
Süperoksit anyon radikali ($O_2^{\cdot-}$)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
Hidroksil radikali (HO^{\cdot})	Lipit hidroperoksit (LOOH)
Peroksil radikali (ROO^{\cdot})	Hipohalöz asit (HOX)
Alkoksil radikali (RO^{\cdot})	N-Halojenli aminler (R-NH-X)
Semikinon radikali (HQ^{\cdot})	Singlet oksijen (1O_2)
Organik radikaller (R^{\cdot})	Ozon (O_3)
Organik peroksit radikali ($RCOO^{\cdot}$)	Azot dioksit (NO_2)
Nitrik oksid radikali (NO^{\cdot})	Hipokloröz asit (HOCl)
Hemoproteine bağlı radikaller	Peroksinitrit ($ONOO^{\cdot}$)

2.8.1.1 Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$)

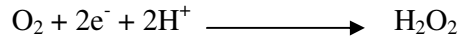
Soluduğumuz oksijen iki radikalli, iki tek elektron içeren ve çok stabil olan bir moleküldür, bir dış enerji kaynağı sayesinde bir elektron kazanmakla serbest

elektronlarından birisini negatif yük elde ederek çift konuma getirebilir (Deby and Pincemail 1998). Bu molekül süperoksit anyonudur (O_2^-).



Yalnızca bir eşleşmemiş elektronlu superoksit, O_2^- 'in isminin süper olmasına rağmen kendisinden daha az radikaldir. Sitoplazmadaki O_2^- 'nin başlıca kaynağı endoplazmik retikulumdaki sitokrom P450 sistemidir (Grisham and Mc Cord 2000).

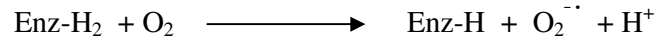
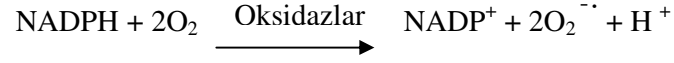
Basit ancak spontan olarak, reaktif bir radikal olan superoksit anyonu organik moleküllerin çeşitli yıkım reaksiyonlarında rol oynayabilir. Superoksit anyonu genellikle zararlı oksidatif bir faktör olarak kabul edilmesine rağmen, aslında direkt olarak sadece nükleofilik özelliklerine dayanarak etki yapar ve aktivitesi sadece proton (H^+) bulunmayan ortamlarda ortaya çıkar (Grisham and Mc Cord 2000). Böyle ortamlarla iki fosfolipidik kattan oluşan hücre membranında karşılaşmak mümkündür. Burada O_2^- , deesterifikasyon ile fosfolipit moleküllerinin yağ asitlerini serbestleştirmek suretiyle fosfolipoproteinli yapının stabilitesini bozar. Ama proton içeren ortamlarda O_2^- molekülünün ömrü kısadır, $O_2^- \cdot$ molekülü tekrar O_2 molekülü olabilmek için kendi elektronunu başka bir superoksit anyona transfer eder. Böylelikle, O_2 molekülü ve hidrojen peroksit (H_2O_2) molekülü oluşmaktadır (Porter 1998).



Genellikle, $O_2^- \cdot$ molekülünün, fazla toksik olmadığı ancak daha reaktif oksijen kökenli metabolitler için prekürsör olduğu kanısı mevcuttur (Southorn and Powis 1998).

Elektron verici rolü olan süperoksit anyonu, diğer oksidan moleküllerin de kaynağıdır. Özellikle sulu ortamlarda hızlı bir şekilde süperoksit dismutazın katalizlediği bir reaksiyonla hidrojenperoksit ve oksijene dönüşmektedir. Reaktivitesi yüksek oksidanlar, hidrojenperoksit ve süperoksitten üretilmektedir. Bunlar süperoksitin konjuge asiti hidroperoksil radikali (HO_2^-), hidroksil radikali (OH^-) ve hidrokloriddir (OCl^-). Aynı zamanda bu reaktif ajanlar etkili mikrobisid (mikroorganizma) niteliği taşımaktadırlar (Bhagavan 2002).

Fagositöz için gerekli enerjinin karşılanabilmesi amacıyla oksijen tüketimindeki artışa 'raspiratory burst' veya solunum patlaması denmektedir. Bu olay sırasında kullanılan oksidazlar oksijenden bir elektron indirgeyerek ve NADPH'ı kullanarak süperoksit anyonunu oluşturmaktadır.

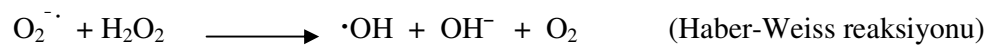


Süperoksit, solunum zincirinde yukarıdaki reaksiyonda görüldüğü gibi moleküler oksijenle olan ünivalan oksidasyonlarda, stokrom oksidaz ve enzim benzeri diğer proteinlerin, moleküler oksijenle indirgenmesi sonucunda da oluşmaktadır (Menteş ve Ersöz 1993).

Son araştırmalar ek hücrel faktörü p40^{phox} ve küçük bir G proteinin (roc), süperoksit üretim sisteminin aktivasyonunun içinde bulunduğunu göstermektedir (Bhagavan 2002).

2.8.1.2 Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Hidrojenperoksit bir serbest radikal olmadığı halde, reaktif oksijen türleri arasına girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynar. Çünkü süperoksit ile reaksiyona girerek (Haber-Weiss reaksiyonu) en reaktif oksijen radikali olan hidroksil radikalini oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir. Haber-Weiss reaksiyonu katalizör varlığında da yokluğunda da oluşabilmektedir. Ancak, katalizörsüz reaksiyon oldukça yavaş ilerler. Demirle katalizlenen ikinci reaksiyon ise çok hızlıdır. Bu reaksiyonda önce ferri demir (Fe⁺³) süperoksit tarafından ferro demire (Fe⁺²) indirgenir. Sonra bu ferro demir kullanılarak 'Fenton reaksiyonu' ile hidrojenperoksitten ·OH ve OH⁻ üretilir. Reaksiyon mekanizması aşağıdaki şekildedir.



Biyolojik sistemlerde en çok süperoksitin dismutasyon reaksiyonu sonucunda oluşan hidrojenperoksit, urat oksidaz, glikoz oksidaz, D-amino oksidaz, monoamino oksidaz gibi enzimlerin iki elektronu oksijene transfer etmesi ile de üretilebilmektedir. Yine metabolizmada ksantin oksidazla katalizlenen reaksiyonlarda elektronlar, H₂O₂ oluşumu ile transfer edilebilmektedir.

Kovalent yapıdaki H₂O₂, geçiş metallere yokluğunda diğer radikallere göre kararlı, zayıf indirgen ve zayıf oksidan özelliği taşımaktadır. Uzun ömürlü bir metabolit olan H₂O₂ kolaylıkla suya karışır ve su molekülü gibi davranarak hızla hücre membranından difüze edilebilir. H₂O₂'in redoks özellikleri ve demir gibi geçiş metal iyonlarının varlığında yüksek reaktiviteli serbest radikal oluşturabilme yeteneği, ona karşı vücudun savunma geliştirmesini gerektirmektedir. İstenmeyen H₂O₂, katalaz, glutatyon peroksidaz ve peroksidaz enzimleri ile hücrelerden uzaklaştırılabilmektedir (Gutteridge 2001).

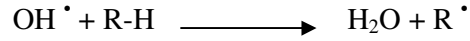
Zehirli maddeler olan H₂O₂'ler, aynı zamanda hücrenin hemoproteini olan hidroperoksidaz tiplerince (peroksidaz ve katalaz tarafından), hayvansal hücrelerde halojen bileşiklerinin halojen iyonlarını aktif hale geçirmek amacıyla kullanılmaktadırlar. Bu sayede iyot iyonunun aktivasyonu sağlanarak iyotlu tiroid hormonları oluşturulmaktadır. Aynı mekanizma lökositlere, içlerine aldıkları yabancı cisimleri tahrip ve mikroorganizmaları ise öldürme yeteneği kazandırmaktadır.

2.8.1.3 Hidroksil Radikali (·OH)

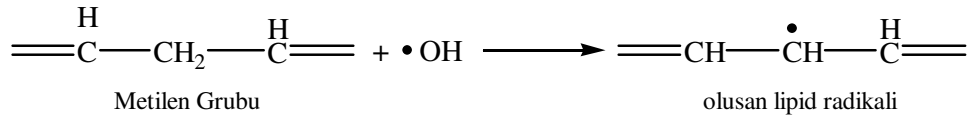
Hidrojen peroksit, demirin ferro iyonu (Fe⁺²) varlığında “fenton reaksiyonu” na girerek bir hidroksil iyonu (·OH) ve stabil organik yapıların çoğuna hücum edebilecek, en güçlü oksitleyici madde olan bir hidroksil radikaline (OH⁻ ·) ayrışır.



Bu hidroksil radikalleri, çok hızlı olarak komşu moleküllerle reaksiyona girerler, yarı ömürleri çok kısadır. Bunun sonucunda stabil, yarı ömürleri daha uzun ve daha az reaktif radikaller oluşur (Akkuş 1995).



Aşağıdaki reaksiyonda da ifade edildiği gibi hidroksil radikali, doymamış yağ asitlerindeki, özellikle ikili bağlar arasında bulunan metilen gruplarından

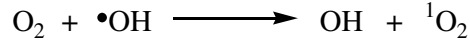


Hidrojenin ayrılmasını sağlayarak lipid radikalinin oluşumuna neden olarak lipid peroksidasyonu tetiklemekte ve bunun yanında proteinlere, DNA'ya, kendi kendini katalizleyen döngülere zarar verebilmektedir.

2.8.1.4 Singlet Oksijen ($^1\text{O}_2$)

Enerji verilmek suretiyle meydana gelebilen oksijenin oldukça reaktif şekli singlet oksijen ($\text{O}_2\uparrow\downarrow$) olarak bilinmektedir. Yapısında eşleşmemiş elektronu bulunmaması nedeniyle serbest radikal olmadığı halde ROS'ları arasında yer alan $\text{O}_2\uparrow\downarrow$ serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına neden olması açısından önem taşımaktadır. Vücutta deri ve retina gibi gün ışığına maruz kalan bölgelerde sıkça olduğu tespit edilmiştir (Grisham and Mc Cord 2000).

Özellikle myelositlerde hipoklorit (OCl^-) ya da süperoksit ayrışmasından dolayı meydana gelebilen ve serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına neden olan singlet oksijen, tüm canlılar ve mikro organizmalar için öldürücüdür. Bu etkisinin rastladığı tüm kimyasal maddelere çift bağlarla bağlanması sonucu olduğu kabul edilmekte olan (Yenson 1995) singlet oksijenin süperoksit anyonu ile hidroksil radikali arasındaki reaksiyon sonucu nasıl meydana geldiği aşağıda gösterilmiştir (Baron 1996).



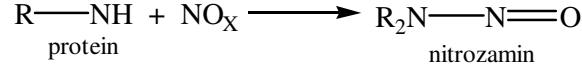
Singlet oksijen, oksijenin elektronlarından birinin enerji alarak kendi spininin ters yönünde olan başka bir orbitale yer değiştirmesi sonucu oluşur. Delta (${}^1\Delta_g \text{O}_2$) ve sigma (${}^1\Sigma_g^+ \text{O}_2$) olmak üzere iki şekli vardır. Bununla birlikte, biyolojik sistemlerde singlet oksijenin aşırı derece enerjili sigma formu hızlı bir şekilde delta formuna dönüşmektedir. Uyarılmış elektronlarının daha düşük enerji seviyelerine inmesiyle ışın yayılmasına neden olan singlet oksijenin, kimyasal bir bileşikle etkileşimi sonucu kemiluminesans meydana gelmesi ve bunun ölçülmesi ile reaktif oksijen türlerinin tayini yapılabilmektedir. Bu sebeple; eşlenmemiş elektronu olmadığı için serbest radikal olarak kabul edilmeyen singlet oksijenin oluşumu, fotokimyasal reaksiyonlar için çok önemlidir (Akkuş 1995, Gutteridge 1995).

2.8.1.5 Azot Oksit Bileşikleri (NOx)

Çeşitli fizyolojik yanıtlara aracılık eden biyolojik sinyal ileticisi nitrik oksidin (NO) vazodilasyon, immün sisteminde tümör ve parazit öldürücü etkileri vardır (Onat 2002). Azot oksit bileşiklerinden nitrous oksit (NO_2) bir yüzyılı aşkın süredir anestezi madde olarak kullanılmakta olan renksiz, hoş kokulu bir gazken, nitrikoksit (NO) ve azot dioksit (NO_2) tek sayılarda elektron içeren toksik etkisi olan serbest radikallerdendir.

Bu lipofilik serbest radikal, damar endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz enzimi aracılığıyla L-arjininden sentezlenir (Şekil 2.7). Kolayca düz kasa geçerek guanilat siklaz enziminin “hem” demirine bağlanır ve cGMP sentezini uyarıp damar gevşemesini uyarır. NO, aynı zamanda tiyol gruplarını S-nitrozilasyona uğratarak protein ve reseptör fonksiyonlarını da değiştirir (Southorn 1998). NO, oluşmuş olan ROS'ları ile reaksiyon vererek güçlü bir oksidan olan peroksinitrit (ONOOH) oluşturmakta ve bunun da ileri dekompozisyonla $\text{HO}\bullet$ radikali oluşumuna yol açmaktadır (Cochrane 1991).

koruyucu madde olarak kullanılmış, fakat vücutta, özellikle hayvanlar için kanserojen olan nitrozamine dönüştüğü anlaşılınca bu şekilde kullanımına son verilmiştir (Wood and Simith 1991).

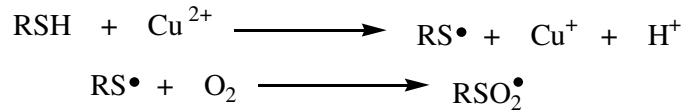


Azot oksitler (NO_x), aminleri nitrozilleyerek yukarıda da gösterildiği gibi nitrozaminleri oluştururlar. Nitrozaminler, DNA'da nitrozilasyon, deaminasyon ve alkil nükleofillerinin oluşumlarına neden olabilirler. Bu şekildeki mutasyonlar onkojenleri indükleyerek malign transformasyon oluştururlar. Bunun yanında NO, amino asitlerde S-nitrosotiol oluşumu ile, karbonhidratlar ve pürinlere de hasar verirler. Böylece azot içeren bileşiklerin yangı ve vasküler hastalıklarda önemli rolleri olduğu doğrulanmaktadır (Karabulut 2001).

2.8.2 Oksijen Türevi Olmayan Serbest Radikaller

Serbest oksijen radikallerinin etkisi sonucu karbon merkezli radikaller (R[•]), peroksil (peroksi) radikalleri (ROO[•]), alkoksil (alkoksi) radikalleri (RO[•]) gibi önemli serbest radikaller de meydana gelebilmektedir. Bunlardan özellikle doymamış yağ asitlerinden meydana gelen peroksil radikali, yarı ömrü uzun olan bir radikaldir.

Methionin ve sistein gibi amino asitlerin komponenti olan ve çevresel sülfattan (SO₄²⁻) meydana gelen sülfür, mikroorganizmaların hidrojen sülfiti (H₂S), asimile etmesi ve indirgemesi sonucu inorganik sülfür formunda oluşarak bir dizi reaksiyonla organik moleküllerin parçası durumuna gelir. Sülfür moleküllerde (proteinlerde olduğu gibi) tiyol gruplarını veya tiyol bileşiklerini oluşturmaktadır.



Yukarıdaki reaksiyonlarda ifade edildiği şekilde, tiyol bileşikleri (R-SH) geçiş metallere varlığında oksitlenerek tiyil (RS[•]) radikalini, tiyil radikalleri ise oksijenle

tekrar reaksiyona girip sülfenil (RSO[•]) veya thiyl peroksil (RSO₂[•]) gibi radikalleri meydana getirirler (Tetik 2005).

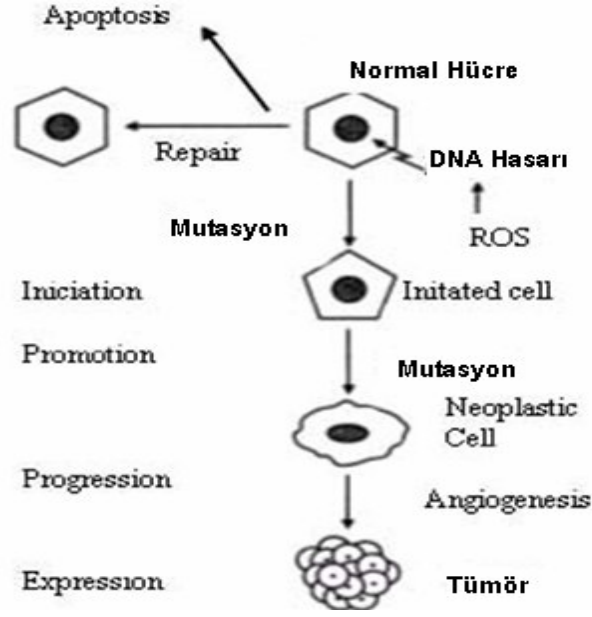
2.9 Serbest Radikallerin Etkileri

Organizmadaki serbest radikal oluşumunun artışına veya antioksidan savunma sisteminin yetersizliğine bağlı olarak oksidan-antioksidan dengesinin radikaller lehine bozulması sonucunda, biyomoleküller ile serbest radikaller kolaylıkla reaksiyon verebilir ve zincirleme reaksiyonları başlatarak yeni serbest radikal oluşumuna neden olurlar. Oluşan serbest radikallerin, çeşitli patolojik durumlara yol açtığı ve biyolojik sistemlerde çok önemli fizyolojik roller oynadığı gözlenmektedir. Bu radikaller; proteinler, lipitler, karbohidratlar ve nükleik asitleri yıkıma uğratabilir. Poliansature yağ asitlerinin oksidatif yıkımı olan lipit peroksidasyonu serbest radikallerin uyardığı hücre yıkımında önemli bir mekanizmadır. Birçok hastalıkta doku yıkımı serbest radikaller ve lipit peroksidasyonu sonucu oluşur (Şimşek 2002).

2.9.1 DNA Hasarı

Herhangi bir nedenle oluşan serbest radikaller ve özellikle lipit peroksidasyonu ürünlerinden malondialdehid, hücre çekirdeğinde DNA ile tepkimeye girebilmektedir. Nükleik asit yapısındaki baz değişimleri veya DNA zincir kopması sonucu kromozal yapıda değişiklikler oluşturarak sitotoksositeye neden olmaktadır. Bugüne kadar oksidatif olarak değişmiş yaklaşık 20 çeşit DNA saptanmıştır (Onat vd. 2002).

Oksidatif hasara bağlı olarak DNA'da tek ve çift dal kırıkları, abazik alanlar, baz modifikasyonları (baz katılımı, bazlarda yeniden düzenlenme), şeker hasarı meydana gelebilir veya DNA ile protein arasında çapraz bağlanma olabilir (Mathers 2004). Oksidatif modifikasyon sonucunda DNA antijenik karakter kazanmakta ve anti DNA antikoları oluşmaktadır (Dordevic 2007).



Şekil 2.8 ROS etkisi ile DNA'da meydana gelen hasar

10^{-5} ile 10^2 nm arasında yayımlanan iyonize radyasyon, absorbe edilen moleküllerden elektron ayrılmalarına neden olur. Hücrelerin % 70-90'nının su olduğu düşünülürse, bu durumdan en çok organizmadaki su etkilenmektedir. Suyun radyolizi sonucu hidroksil radikali oluşur ve DNA'daki bazları, deoksiribozu etkileyerek, DNA zincirinde kırılmalara veya kopmalara neden olur. Radyasyonun oluşturduğu hasar oksijen kullanan dokularda daha da kendini hissettirir. Radyasyon moleküler oksijenin süperoksit radikaline dönüşmesini sağlamakta, bu radikal ise hem DNA zincirinin kırılması gibi etkilere neden olmakta hem de hidrojen peroksit ve dolaylı olarak hidroksil radikalinin oluşmasında kilit rolü üstlenmektedir. Nitrik oksit radikaline (NO \cdot) belirli süre (2 saat) maruz kalan hücrelerde ise DNA sentezin inhibisyonu sonucu DNA hasarının olduğu belirlenmiştir (Şekil 2.8).

Radyasyon veya başka etmenler nedeniyle oluşan serbest radikallerin etkisiyle DNA'nın yapısının değişmesi canlının eşey hücrelerindeki mutasyona bağlı olarak döllerin veriminin azalmasına neden olabilmekte, canlıda mutajenik ve karsinojenik etkiler gözlenebilmektedir.

2.9.2 Disülfit Bağı Oluşumu ve Proteinlere Etkileri

Glutasyon (GSH) gibi tiyollerin (R-SH) oksidasyonu tiyl ve oksijen radikallerinin oluşumuna neden olur. Her ne kadar hidroksil radikallerinden daha zayıf olsalar da tiyol radikalleri bazı biyolojik sorunlara neden olmaktadır. Bunlar sülfür merkezli radikallerdir (RSH) ve proteinlerdeki homolitik fisyon (sülfürlerin karşılıklı bağlanması) reaksiyonları disülfit bağı oluşturur. Bu da proteinlerin konfigürasyonlarını bozarak vücuttaki metabolik aktivitelerini engelleyerek proteinlerde ve protein içeren dokularda hasara neden olmaktadır. Bu hasar lipid peroksidasyonu sırasında oluşan radikallerin sülfidril gruplarının disülfit bağlanmalarında artışa neden olması sebebiyle daha da artar (Bhagavan 2002).

Proteinlerin serbest radikallerden etkilenme dereceleri, proteini oluşturan amino asitlerin yapılarıyla ilgilidir. Doymamış bağ ve sülfür ihtiva eden triptofan, tirozin, histidin, metionin ve sistein gibi amino asitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenerek sülfür ve karbon merkezli radikaller oluşturabilmektedirler (Akkuş 1995).

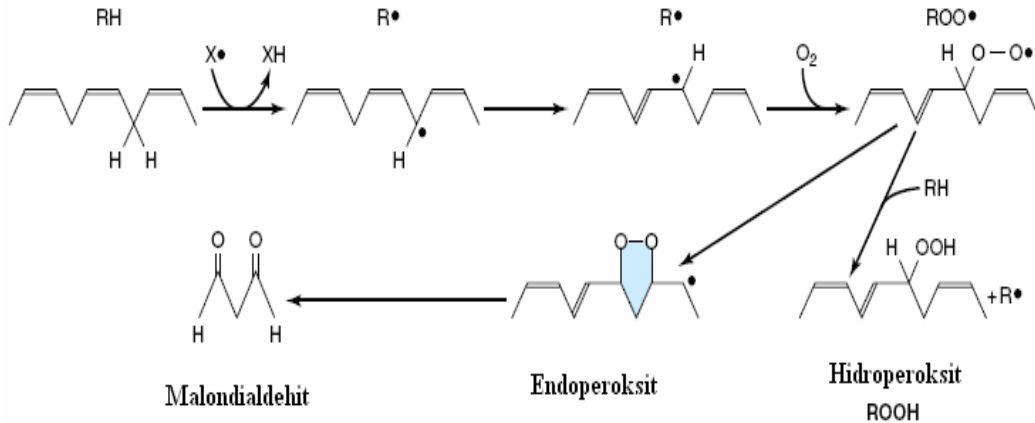
2.9.3 Karbonhidratlara Etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu; hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehidler meydana gelir. Okzoaldehitler DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme ve çarpaz bağlar oluşturabilme özellikleri ile kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynamaktadırlar. Bununla birlikte poliansature yağ asitleri (PUFA) ve karbonhidrat oksidasyonunun bir ürünü olan glyxal'in de hücre bölünmesini inhibe ettiği kaydedilmiştir (Akkuş 1995). Bağ dokunun önemli bir mukopolisakkariti olan hiyaluronik asitin, inflamatuvar eklem hastalıklarında sinovial sıvıda artmış olan H_2O_2 ve $O_2 \cdot$ ile parçalandığı bulunmuştur (Halliwell 2001).

2.9.4 Lipit Peroksidasyonu (LPO)

Lipit peroksidasyonu, serbest radikaller tarafından başlatılan, membran fosfolipitlerindeki çok doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olan ve böylece membran lipit yapısını değiştirerek hücre yapı ve fonksiyonlarını bozan kimyasal bir olaydır (Halliwell and Gutteridge 2001).

Lipit peroksidasyonu, organizmada oluşan kuvvetli bir radikal etkisi ile membran yapısında bulunan konjuge olmayan çok doymamış yağ asiti zincirindeki metilen gruplarından, bir hidrojen atomunun uzaklaşması ile başlamaktadır. Bu olay, yağ asiti zincirinin radikalleşmesine neden olur. Oluşan lipit radikali ($L\cdot$) dayanıksızdır ve bir dizi spontan değişikliğe uğrayarak oluşan konjuge dienler daha stabildir. Lipit radikalinin moleküler oksijen ile reaksiyona girmesi sonucu lipit peroksit radikali ($LOO\cdot$) meydana gelmektedir. Bu radikaller de membran yapısındaki diğer çok doymamış yağ asitlerini etkileyerek yeni lipit radikallerinin oluşumunu sağlamakta, kendileri de açığa çıkan H_2 atomlarını alarak Lipit hidroperoksitlerine ($LOOH$) dönüşmektedir (Şekil 2.9). Lipit hidroperoksitlerden, Fenton tipi bir reaksiyonla aldehit ve alkanlar oluşur. Üretilen hidroperoksitler daha fazla radikali yıkarak, lipit peroksit, etan ve pentan gibi uçucu gazlar oluşur. Aldehitler en toksik ürünlerdir. Plazma MDA konsantrasyonu non-enzimatik lipit peroksit oluşumunun bir sonucudur (Halliwell and Chirico 2000).

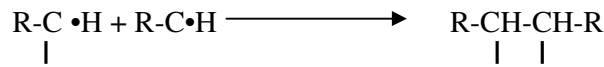


Şekil 2.9 Çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu

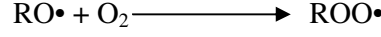
Lipit peroksidasyonu, bir metilen grubundan (-CH₂-) hidrojen atomu kopartabilecek reaktiviteye sahip herhangi bir ROS'un lipit molekülüne saldırısıyla başlar. Hiç çift bağ içermeyen veya bir çift bağı olan yağ asitleri oksidatif hasara çok doymamış yağ asitlerinden daha dirençlidirler. Birçok membran ve lipoproteinlerde ise bu çok doymamış yağ asitleri bulunur (Wood and Simith 1991).

Hidroksil radikalleri eğer hidrokarbon yan zincirlere ulaşabilmişlerse peroksidasyonu başlatabilirler. Hücre dışında oluşmuş OH[•] ayrıca ekstrinsik proteinlere ve fosfolipitlerin baş gruplarına saldırabilirler. Akışkan solusyonların radyolizi OH[•] üretir. Bu OH[•] da ortamdaki tüm lipitlerin peroksidasyonunu stimüle eder. Bu olay sadece biyolojik membran ve yağ asitlerinde gösterilmekle kalmamış ayrıca yiyecek lipitlerinde de gösterilmiştir. Tersine O₂^{-•}, lipitlerden H koparacak kadar reaktif değildir ve yükü zaten onun membrandan geçmesini engelleyecektir. Bu nedenle O₂^{-•} biyolojik membranları geçemez, ancak tek istisna eritrosit membranıdır. Burada O₂^{-•}, Cl⁻ ve bikarbonatın (HCO₃⁻) geçişini sağlayan bir iyon kanalı vasıtasıyla içeri girebilir. O₂^{-•} nin protonlanmış formuolan HO₂[•] daha reaktiftir ve izole yağ asitlerinden, örneğin; Linoleik, linolenik ve araşidonik asitten H[•] koparabilirler. RO[•], RO₂[•], OH[•] ve HO₂[•] kadar çeşitli demir-oksijen kompleksleri de H koparabilme ve peroksidasyonu başlatabilme yeteneğine sahiptirler (Halliwell and Chirico 2000).

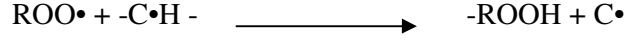
Hidrojen atomu yalnızca bir elektrona sahip olduğundan metilen (-C•H₂-) grubundan hidrojen radikali koparılması, arkasında, karbon üzerinde eşleşmemiş bir elektron bırakır. Karbon radikalleri çeşitli reaksiyonlara uğrayabilir. Örnek olarak iki tanesi membran içinde karşılaşılırsa yağ asiti yağ zincirleri ile çapraz bağ yapabilirler (Aşıcıoğlu 2005).



Bununla birlikte oldukça muhtemeldir ki aerobik şartlar altında karbon radikalinin bağı özellikle membranın içine doğru konsantre olan hidrofobik molekül O₂ ile birleşir. O₂ ile reaksiyon bir peroksil radikali (ROO[•] veya RO₂[•]) verir (Aşıcıoğlu 2005).



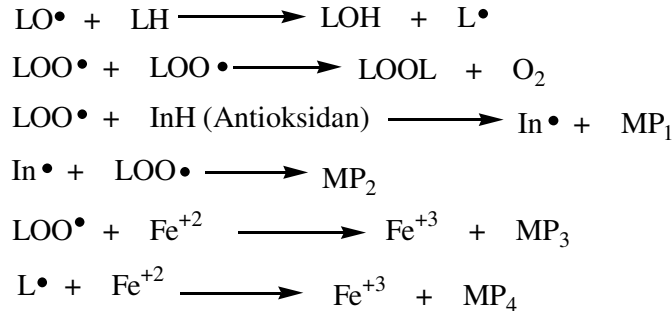
Peroksil radikallerinin komşu yağ asiti yan zincirleri gibi başka lipid moleküllerinden H koparabilme yetenekleri vardır.



Peroksil radikali lipid peroksit (LOOH) oluşturmak için koparılan hidrojen atomu ile birleşir veya oluşan karbon radikali başka bir peroksil radikali oluşturmak için O₂ ile reaksiyona girebilir ve böylece lipid peroksidasyonunun uzun zincir reaksiyonu devam edebilir (Halliwell and Chirico 2000).

Peroksidasyon bir defa başladıktan sonra yüzlerce yağ asiti zinciri lipid hidroperoksitlerine dönüştürülmekte, böylelikle olay kendi kendine katalizlenerek devam etmektedir. LPO'nda yayılma zincirinin uzunluğu; membrandaki lipid-protein oranı, doymamış yağ asiti içeriğinin artması, oksijen konsantrasyonu ve vitamin E benzeri zincir reaksiyonlarını kesen antioksidanların varlığı gibi pek çok faktöre bağlıdır (Köylü 2003).

LPO demir ve bakır iyonları ya da bu iyonların oluşturduğu fosfat esterleriyle oluşturduğu basit şelatları (Fe⁺²-ADP), hem, hemoglobin ve myoglobini de içeren bazı demir proteinleri, lipid hidroperoksitlerini bozarak peroksidasyonu sonlandırmaktadırlar (Köylü 2003). Bu kompleks bozunma ürünleri de etan, pentan, aldehit, peroksitler, alkoller, hidroksi yağ asitleri ve diğer karbonil bileşikleridir (Yılmaz 2003).

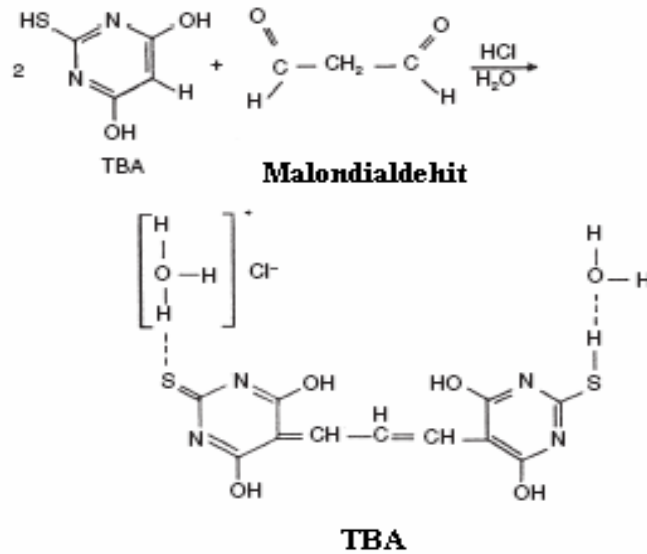


Şekil 2.10 LPO'da zincir tepkimelerinin sonlanması (MP₁₋₄ = Daha sonraki tepkimelere katılmayan tanımlanamamış moleküller)

Eğer LPO sonucunda oluşan bozunma ürünleri arasında herhangi bir serbest radikal var ise zincir tepkimelerinin sonlanması şekil 2.10'daki gibi gerçekleşmektedir.

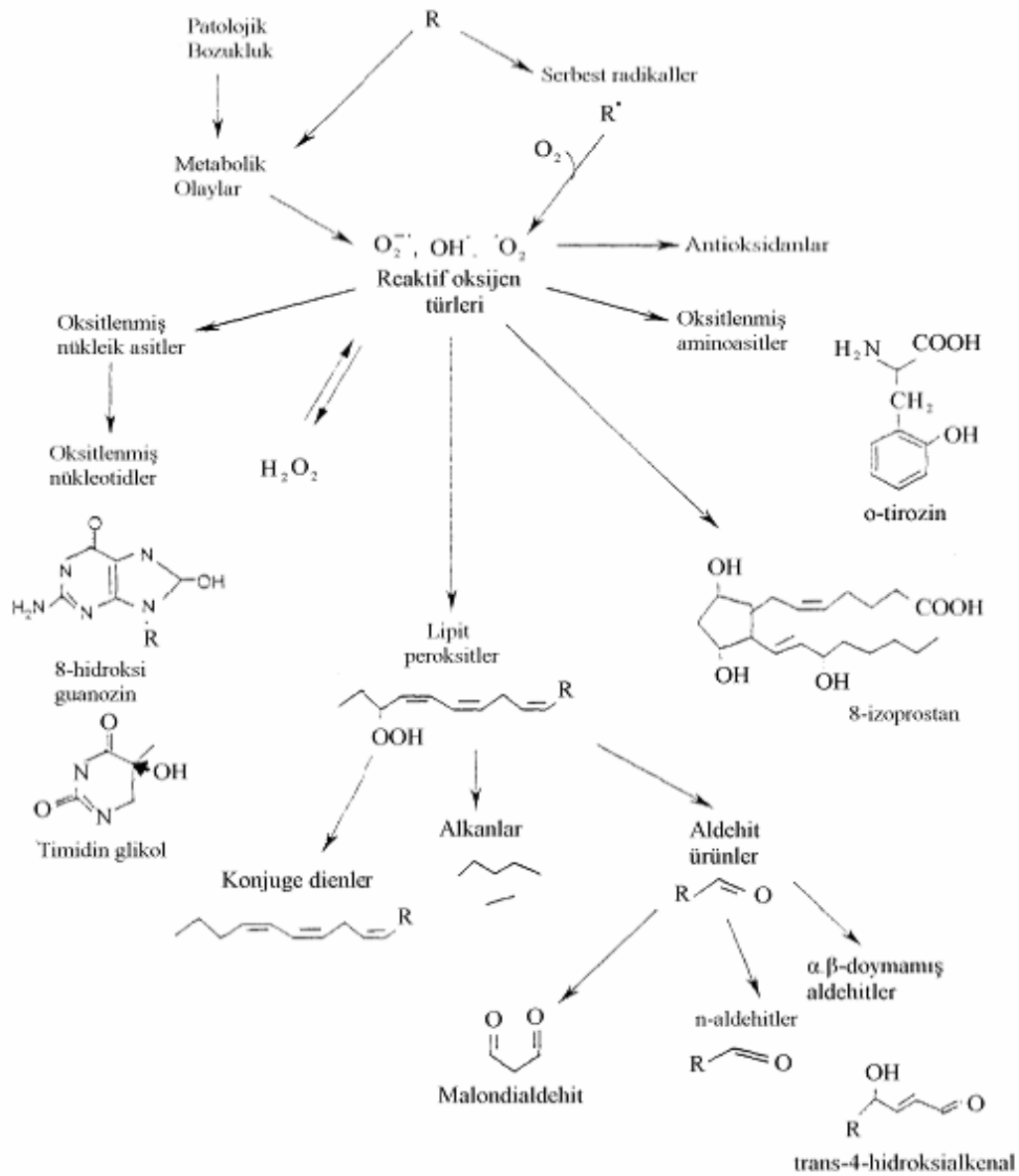
Lipit hidroperoksitlerinin yıkımı ile oluşan ve biyolojik olarak reaktif olan aldehytler ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda, Şekil 2.11'de reaksiyonu gösterilen malondialdehid (MDA) meydana gelir (Yılmaz 2003).

MDA yağ asiti oksidasyonunun spesifik yada kantitatif bir indikatörü değildir fakat lipit peroksidasyonunun derecesi ile iyi bir korelasyon gösterir. Bu sebeple organizma da oluşan LPO düzeyini ölçmek için MDA seviyelerinin ölçümü, sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Bu metot MDA ile tiobarbitürik asitin (TBA) reaksiyonu temeline dayanmaktadır. MDA, tiobarbitürik asit ile pembe renkli bir kompleks oluşturmakta ve oluşan bu çözeltinin absorbans değerlerinden LPO'nun derecesi saptanmaktadır (Yılmaz 2003).



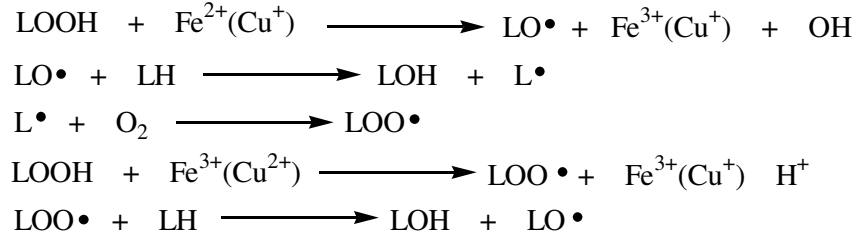
Şekil 2.11 LPO'nun ölçülmesinde kullanılan MDA ile TBA'in reaksiyonu

Peroksidasyonla oluşan ve son aldehit ürünlerinden olan MDA, membran bileşenlerinin çarpaz bağlanarak polimerizasyonuna yol açmaktadır (Şekil 2.12). Bununda, hücre membranının şekil değiştirebilme, iyon transportu, enzim aktivitesi, hücre yüzey bileşenlerinin bütünlüğünün korunması gibi intrinsik özellikleri değiştirdiği, protein sentezini, inhibe ettiği, makrofaj hareketlerini durdurduğu ve kemo taksitse neden olduğu ifade edilmektedir. Ayrıca MDA'nın difüzyon özelliğine sahip olduğu için DNA'nın azot bazları ile de reaksiyon verdiği ve bütün bu özelliklerinden dolayı lipid peroksidasyonun göstergesi olarak MDA'nın ölçümünün biyolojik olarak önemli olduğu bilinmektedir (Akkuş 1995).



Şekil 2.12 Serbest radikallerin biyomoleküllere etkileri ve oluşan son ürünler

Bununla birlikte ortamda metal iyonlarının ve özellikle geçiş metallerinin varlığı LPO'nun derecesini artıracak yönde etki etmektedir. Geçiş metalleri LPO'nu başlatmaktan ziyade sentezlenmiş olan lipit hidroperoksitlerinin parçalanmalarını ve lipit peroksidasyonunun zincir reaksiyonlarını katalize ederler (Şekil 2.13). Böylece daha az zararlı olan radikalleri daha zararlı hale getirmektedirler (Akkuş 1995).



Şekil 2.13 Geçiş metallerinin LPO'na etkileri

LPO ve kükürt içeren proteinlerin oksidasyonu sonucu membran geçirgenliği ve kırılabilirliğinin artması ile membran enzimlerinin aktivitesi azalmakta ve hücreye Ca^{+2} girişi artmaktadır. Hücre içi serbest Ca^{+2} artışına bağlı olarak artan fosforilaz aktivitesi fosfolipit kaybının artmasına, membran geçirgenliğinde değişiklik ve potansiyel kaybına bağlı toksik etkiye artışa, proteaz aktivasyonu ile proteolitik etkinin şiddetlenmesine, katabolik enzimlerin aktivitesinde artışa ve endonükleaz aktivitesi ile DNA kırılmalarına yol açmaktadır (Onat vd. 2002).

Lipit peroksidasyonu, biyolojik zararların özelliklerinde ciddi hücre hasarlarına yol açan değişiklikler yaparak hastalık patogenezinde önemli bir rol oynamaktadırlar. Yaşlanma, kronik kalp hastalıkları ve kanser başta olmak üzere birçok hastalıkta lipit peroksidasyonunun önemli rol oynadığı bilinmektedir. LPO sırasında oluşan; lipit hidroperoksitleri doğrudan DNA zincirlerini kırabilmekte, lipit peroksil ve alkoksil radikalleri ise DNA'da oksidasyona sebep olabilmektedirler (Yılmaz ve Ozan 2003). Bunun yanında gıdalarda lipit peroksitlerin oluşumu, yağlı yiyeceklerde bozulmalara neden olan ketoasit, keton ve dialdehit gibi maddelerin birikmesine de sebep olmaktadır.

Lipit peroksidasyonunun önlenmesinde vitamin E'nin selenyum ile de ilişkisi vardır. Selenyum, glutatyon peroksidaz (GPx) enziminin ayrılmaz bir parçasıdır. Çünkü GPx

hücre membranında peroksidasyon olayını önler, böylece lezyon hücre duvarındaki yapılarda görülen bozukluklar engellenmiş olur (Dünder ve Aslan 2000).

2.9.5 Malondialdehit (MDA)

Serbest radikaller, bir atom ya da molekül yörüngesinde eşleşmemiş bir elektron içeren yüksek oranda reaktif kimyasal ürünlerdir. Vücutta doğal metabolik yollarla serbest radikaller oluşur, ancak radikal parçalayan antioksidan sistemlerle oluşan serbest radikaller ortadan kaldırıldığından, herhangi bir sitotoksite ortaya çıkmaz. Ancak bu işleyişin radikaller lehine bozulduğu durumlarda bir dizi patolojik olay ortaya çıkar.

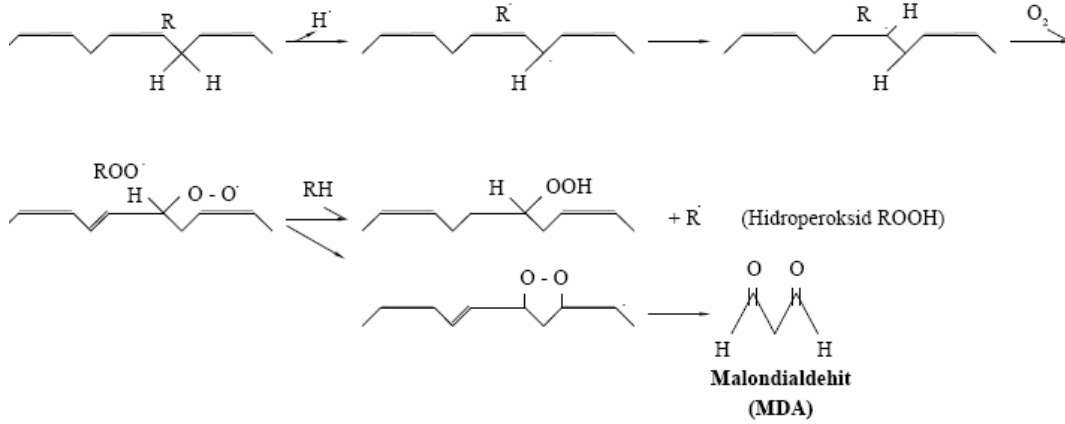
Organizmada serbest radikal oluşturan doğal olayların başlıcaları, mitokondrial elektron transportu, heksoz monofosfat yolu, ksenobiotiklerin metabolizması, doğal uyarımla fagositik hücrelerin aktivasyonu, olaylarıdır. Serbest radikallerin hücre dışı etkileri arası boşluk ve sıvılarda ortaya çıkar (Öztürk vd. 2001). Özellikle eklem ve beyin omurilik sıvılarında antioksidan savunmanın yetersiz olması nedeniyle, bu bölgelerde serbest radikallere bağlı yıkımın daha fazladır.

Serbest radikallerden etkilenen membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu sonucunda lipit peroksidasyonu gelişir. Oluşan lipit hidroperoksitlerinin aldehit ve karbonil bileşiklerine dönüşmesi sonucunda gelişen MDA, oksidatif hasarın, sistemik dolaşımda düzeyi saptanabilen dolaylı bir göstergesidir. Malign tümör patogeneğinde SOR'un potansiyel bir rol oynayabileceği bildirilmiştir (Aşıcıoğlu 2005).

Yaşlanma, koroner kalp hastalıkları ve kanser başta olmak üzere birçok hastalıkta lipit peroksidasyonunun önemli rol oynadığı bilinmektedir. Lipit peroksidasyonunun son ürünü olan MDA doku reaksiyon zincir hızının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (Smith 2000).

MDA SOR'nin seviyesinin tespitinde kullanılan önemli bir göstergedir. Plazma MDA konsantrasyonu enzimatik olmayan oksidatif lipit peroksid parçalanması sonucu oluşur

(Şekil 2.14). MDA proteinlerin amino gruplarına, fosfolipitler veya nükleik asitlere bağlanarak toksik etkisini gösterir (Yarıktaş vd 2003).



Şekil 2.14 Lipit peroksidasyonu ürünü MDA

Lipit hidroperoksitler doğrudan DNA zincirini kırabilir ve lipit peroksil ve alkoksil radikalleri DNA'da oksidasyona sebep olabilir. Okzoaldehydler DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağlar oluşturma özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Böylece, kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynarlar (Yılmaz vd. 2003).

MDA düzeyindeki artmanın kansinomda yetersiz damarlaşmadan meydana gelen nekroz oluşumu ile ilgili olabileceği ve kanser hücrelerinde serbest oksijen radikallerinin artmasının enzimlerin aşırı ekspresyonuna sebep olabileceği, artmış antioksidan enzim aktivitesinin de hücrelerin kanserojen ajanlara hassasiyeti ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Kanserli hastalarda MDA düzeyleri artarken, antioksidan enzim aktiviteleri artma ya da azalma gösterebilmektedir. SOR'nin yaptığı yıkımın ürünü olan MDA'nın kendisi de mutajen ve potansiyel kansinojen etkilidir (Yılmaz vd. 2003).

2.10 Antioksidanlar

Organizmada, ROS'ların hasar oluşturucu etkilerine karşı antioksidan savunma sistemleri gelişmiştir. Normal koşullarda bu toksik turlerin hasar oluşturucu etkileri antioksidanlarla sınırlanmaktadır (Tablo 2.3 ve Tablo 2.4). Böylece oksidatif hasara bağlı olarak ortaya çıkan doku hasarı en aza indirilmektedir (Fang et al. 2002). Serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki hassas denge korunmadığı takdirde, hücre hasarına kadar giden birçok patolojik değişiklik ortaya çıkar (Tablo 2.5). Antioksidanlar doğrudan etkiyle oksidanları inaktif hale getirebilirler (Mathers et al. 2004).

Hücre ve dokular, radikal ürünleri ve reaksiyonlarını inhibe eden bir sisteme sahiptir. Radikallerle oldukça hızlı reaksiyonlara girerek otooksidasyon-peroksidasyonun ilerlemesini önleyen maddeler antioksidan olarak tanımlanmaktadır. Hücre ve doku yıkımlanması ile sonuçlanabilecek oksidatif hasara karşı antioksidanlar her düzeyde aktivite gösterir (Dündar ve Aslan 2000).

Antioksidanlar radikallerin oluşturabileceği hasarları ortadan kaldırarak veya minimize ederek, radikal oluşum mekanizmalarını önleyerek, üretilen radikalleri nötralize ederek, hücre veya dokularda oluşan tahribatı onararak ve lipit peroksidasyonu gibi daha fazla radikal üretilmesine neden olan zincir reaksiyonlarını durdurarak, hücre, doku ve vücut savunmasını sağlamaktadırlar.

Bunların yanında organizmadaki antioksidan seviyeleri, oksidatif stresin dolayısıyla vücudun patolojik ve fizyolojik durumunun da belirleyicisi olarak sıkça kullanıldığı bilinmektedir.

Tablo 2.3 Bilinen farmakolojik (eksojen) antioksidanlar

Antioksidan Sınıfı	Spesifik Tipi	İşlevi
Ksantin oksidaz inhibitörleri	Allopurinol, Oksipurinol, Pterin aldehit, Tungsten	Süperoksit üretimini inhibe eder
Proteaz İnhibitörleri	Soya tripsin inhibitör, Serin proteaz inhibitör	Ksantin dehidrogenazdan oksidaz oluşumunu bloke eder
NADPH oksidaz inhibitörleri	Fenilmetilsülfonil , Adenozin, Lokal anestezipler, Ca ⁺⁺ kanal blokerleri, NSAID, Cetiedil	Makrofajlarda NADPH oksidaz ile süperoksit inhibisyonu
SOD	IgA bağımlı, Polietilen glikol SOD, Ginko Biloba (Egb 761)	Süperoksitten hidrojen peroksit dismütasyonunu katalizler
Katalazlar	Polietilen glikol Katalaz Lipozom kapsüllü katalaz	H ₂ O ₂ 'nin oksijen ve suya indirgenmesi
Nonenzimatik toplayıcılar	Mannitol Albumin Dimetil sülfoksit 17-aminosteroid lazoritler Glutasyon Ürik asit Spin tuzakları	Hidroksil radikal giderici Geniş çaplı oksidan toplayıcı Fe, Süperoksit ve hidroksil toplayıcı H ₂ O ₂ ve hidroksil giderici Süperoksit giderici Süperoksit ve hidroksil giderici Tüm radikalleri toplar
Demir redoks zinciri inhibitör	Bilirubin Desferoksamin, Apotransferrin, Seruloplazmin	Peroksidasyon zincirini bozar Serbest Fe ⁺³ atomlarını bağlayarak radikal reak. önler
Endojen savunma artırıcı ajan	Antinötrofil serumu Monoklonal antibodiler Platelet aktive edici faktör	Hücrel glutasyon peroksidaz enzim aktivitesini artırır Nötrofillerin endotele adezyonunu inhibe eder Nötrofillerin adezyonunu inhibe eder

Tablo 2.4 Bilinen doğal (endojen) antioksidanlar

Antioksidanlar	Yapısı	Yerleşimi	İşlevi
Sitokrom oksidaz	Tetramerik protein	Plazma	Süperoksit nötralizanı
SOD	CuZn, Mn SOD	Mitokondri, serum	Süperoksiti H ₂ O ₂ 'ye çevirir
Katalaz	Hemoprotein	Peroksizomlar	Peroksit nötralizanı
GPx	Selonoprotein	Sitosol, mitokondri	Lipit peroksidasyon ürünlerini İndirger
GSH-redüktaz	Dimerik protein	Sitosol, mitokondri	Disülfidleri indirger
α- tokoferol	Yağda çözünen Vitamin	Membranlar, ekstrasellüler ortam	Peroksidasyonu azaltır
β- karoten	Vit-A prekürsörü	Hücre membranları	Peroksil temizleyicisi
Glutasyon	Tripeptit	İntrasellüler ortam, alveoller	Rredoks substratı
Ürik asit	Okside pürin bazı	Geniş bir dağılım gösterir	Hidroksil toplar, Vit C'yi korur
Sistein	Amino asit	Geniş bir dağılım gösterir	Organik bileşikleri indirger
Albumin	Protein	Plazma, serum	Serbest radikal giderici
Bilirubin	Hemoprotein ürün	Dolaşım kanı, dokular	Zincir kırıcı antioksidan
Seruloplazmin	Protein	Dolaşım kanı, dokular	Süperoksiti H ₂ O ₂ 'ye çevirir
Transferrin	Glikoprotein	Plazma	Demir iyonlarını bağlar
Laktoferrin	Protein	Plazma	Demir iyonlarını bağlar
Ferritin	Glikoprotein	Dolaşım kanı, dokular	Doku demiri bağlayıcısı
Askorbik asit	Suda çöz. vitamin	Hücre içi ve dışı sıvıları	Vit E'yi rejenere eder

Tablo 2.5 Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu düşünölen bazı klinik durumlar

Olgu Grubu	Olgu Adı
Yaşlanma	Prematür yaşlanma hastalıkları
İyonize edici radyasyon	Nükleer patlamalar, Radyoterapi seansları Hipoksik hücre aktivatörleri, Solar radyasyon hasarı
Alkolizm	Alkol indüksiyonuna ilişkin aşırı demir yüklemesi Alkolik miyopati
Kan elemanları patolojileri	Fenilhidrazin primakin vb. ilaç toksikasyonları Kurşun zehirlenmesi, Favizim, Protoporfirin fotooksidasyonu Malarya, Orak hücre anemisi, Fanconi anemisi
İnflamatuvarimmun hasar	İdiyopatik ve membranöz glomerulonefrit Vaskülit, Hepatit (B), Otoimmun hastalıklar, Romatoid artrit
İskemi-reperfüzyon hasarı	Felç, Miyokard enfarktüsü, Aritmiler, Transplantasyonlar, Donma
Akciğer patolojileri	Sigara ve organik yanık dumanı inhalasyonu, Amfizem, Bronkopulmoner displazi, Fotokimyasal kirler, Oksidan kirleticiler (O ₃ , NO ₂)
Kardiyovasküler patolojiler	Ateroskleroz, Adriyamisin toksisitesi, Keshan Hastalığı
Ürogenital patolojiler	Otoimmun nefrotik olgular ve Metal nefrotoksisitesi
Sinir sistemi bozuklukları	Hiperbarik oksijen, Nörotoksinler, Vit. E yetmezliği Alzheimer, Parkinson, steroid lipofusinozis, Alerjik ensefalomiyelit ve Demiyelizan hastalıklar, Multipl skleroz, Muskuler distrofi
Gastrointestinal patolojiler	Endotoksik karaciğer hasarı, Diabetes mellitus, Pankreatit Oral demir zehirlenmesi, Ülserler, Gastrointestinalkanserler, İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
Diğer patolojiler	Sistemik kanserler, Malnutrisyonlar, Kontakt dermatit, Porfiria, Termal haraplanma, Katarakt, Okluler kanamalar, Retrolental fibroplazi, Multipl Kan transfüzyonları gerektiren anemiler

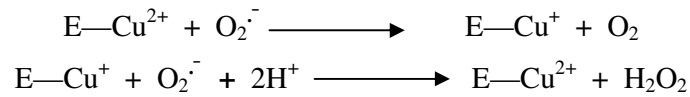
2.10.1 Enzimatik Antioksidanlar

Aerobik organizmalar oksijen toksisitesinden başlıca üç enzim yardımıyla korunur. Bunlar; süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalazdır (Bhagavan 2002).

2.10.1.1 Süperoksit Dismutaz (SOD, E.C.1.15.1.1)

Hemen hemen bütün hücreler SOD'a sahiptir. Ancak bazı mikrobik türlerde oksijenin aşırısı enzimi engelleyebilmektedir. SOD formları oksijenin çift değerli indirgenmesine ek olarak genel solunum enzimleri yoluyla stokrom oksidaz ve bazı tek değerli indirgemelerin oluştuğunu işaret etmektedir. Örneğin bir hücre sudaki mevcut oksijen miktarının %95'ini indirgeyebilirken %5'ini süperoksit radikaline dönüştürebilmektedir. SOD bir metaloenzimidir (Stoplazmik SOD Cu^{+2} ve Zn^{+2} içerirken, mitekondrideki enzim Mn^{2+} içerir) ve aerobik hücrelerde her tarafa yayılmıştır. Mitekondriyal SOD, intramitekondriyal süper oksit anyonunu çok düşük veya sabit konsantrasyonlarda kalmasını sağlamaktadır (Bhagavan 2002).

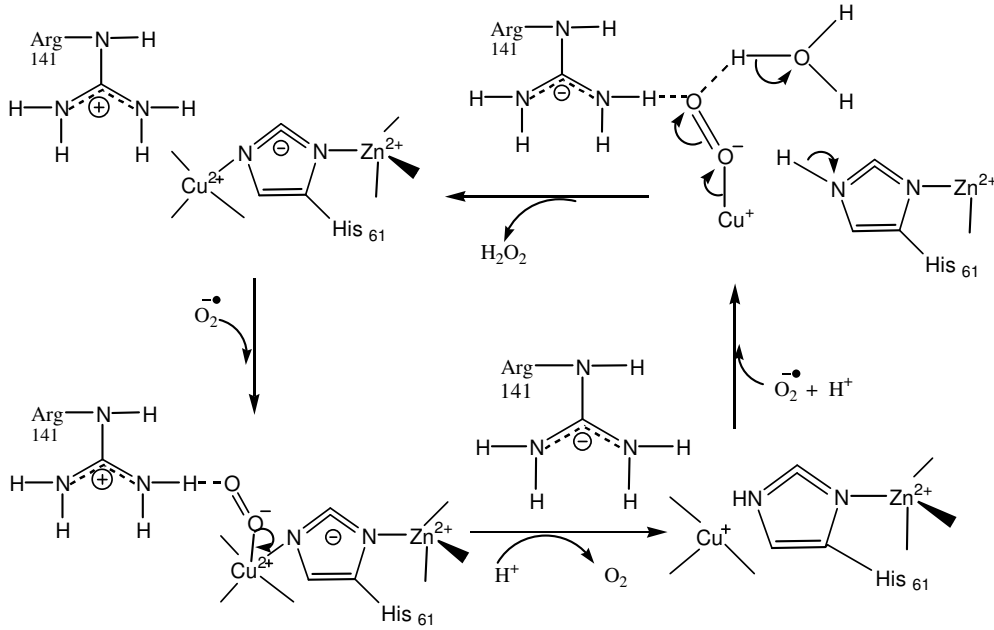
SOD, toksil süperoksit anyonunun çok hızlı bir şekilde giderilmesini katalizler. Süperoksit oksidasyon metabolizmasının bir ürünüdür. SOD etkisiyle süperoksit hidrojenperoksite, daha sonra ise katalazın katalizlediği reaksiyonla moleküler oksijene ve suya dönüşmektedir. Reaksiyon, aşağıda da ifade edildiği üzere, SOD tarafından +2 yüklü bakıra bağlı enzimin indirgenmesi ve sonra oksitlenmesi şeklinde iki basamakta katalizlenmektedir.



Yukarıda ifade edilen iki tepkimenin toplam reaksiyonuna, tek tür reaktantın tepkimesiyle iki tür ürüne dönüşme reaksiyonu anlamına gelen ve aşağıda gösterilen dismutasyon reaksiyonu denmektedir (Berg et al. 2002).



SOD'un aktif bölümü çevresindeki elektriksel alan, ES (Enzim-Substrat) kompleksinin oluşumunu yaklaşık olarak 30 kat artırmaktadır. Bu da dismutasyon reaksiyonunun oluşmasını kolaylaştırmaktadır. Reaksiyonda önce süperoksit anyonu enzimdeki arjininin guanido grubuna bağlanır. Bu bağlanma sırasında bir elektronunu Cu^{2+} 'ye vererek Cu^{+1} 'e dönüştürürken kendisi moleküler oksijene (O_2) dönüşür. Başka bir süperoksit anyonu Cu^{+1} 'e verilen elektronu ve ortamdaki 2 protonu (H^+) alarak Cu^{+1} 'i tekrar Cu^{2+} 'ye dönüştürür ve hidrojen peroksit oluşur (Karabulut 2001). Böylelikle SOD, süperoksit radikalinin oluşturabileceği hasarları detoksifiye etmiş olur. SOD'un etki mekanizması şekil 2.15'de ayrıntılı bir şekilde gösterilmiştir.



Şekil 2.15 SOD'un antioksidan mekanizması

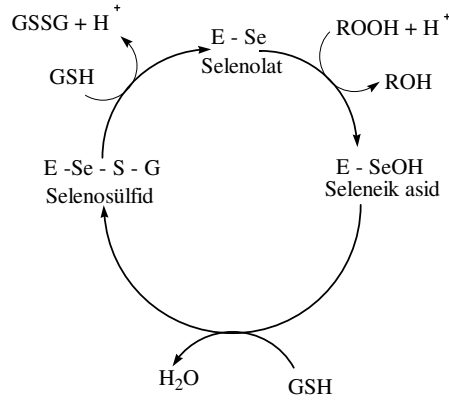
Şekil 2.15'de ifade edilen baştan sona tüm tüm dismutasyon reaksiyonu, anyonik substrat moleküllerinin bağlanmasını ve proton, elektron ve diğer ajanların tamamının hızla gerçekleşen reaksiyonlarını kapsamaktadır.

2.10.1.2 Glutasyon Peroksidaz (GPx, EC.1.11.1.9)

Glutasyon peroksidaz selenyum içeren bir enzimdir ve hidrojen peroksitin, fosfolipit hidrojen peroksitlerin ve diğer serbest hidrojen peroksitlerin yıkılmasını katalizler.

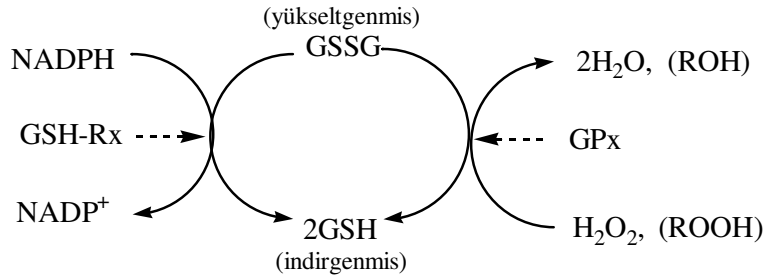
Eritrosit glutatyon peroksidaz biyolojik aktivitesi için esansiyel olan, enzimin aktif merkezinde bulunan, sisteinde S yerine selenyumun girdiği selenosistein formunda dört selenyum atomu içerir. Uzun süreli selenyum eksikliğinde tüm vücut dokularında GPx aktivitesi azalır (Kalaycıoğlu vd. 2000).

Şekil 2.16'da da görüldüğü gibi GPx'in selenolat formu (E-Se-) peroksit substratını alkole indirirken, kendisi okside selenik asite dönüşür (E-Se-OH). Glutatyon (GSH), bu evrede reaksiyona katılarak selenosülfite (E-Se-S-G) oluşturur. İkinci bir GSH molekülünün selenosülfite bağlanması ile enzim, aktif formu olan selenolat formuna dönerken, glutatyon okside formuna (GSSG) dönüşmüş olur (Akkuş 1995, Berg 2002).



Şekil 2.16 GPx'in katalitik aktivitesi

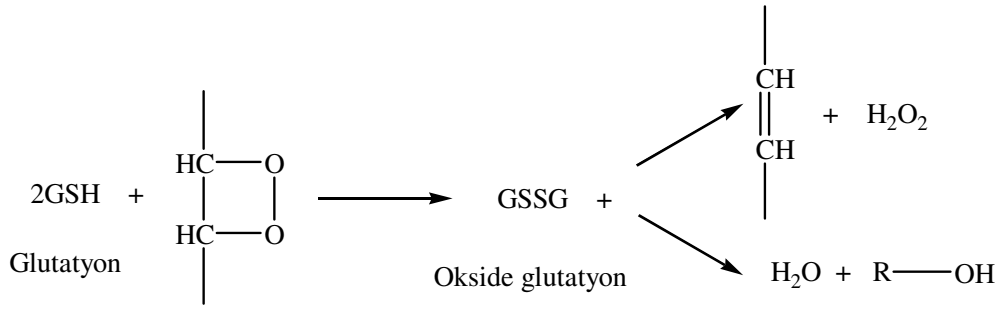
Bu şekilde hidroperoksitlerin redükte olması ile okside formu (GSSG)'na dönüşen ve aynı zamanda proteinlerin sülfidril gruplarını koruyan glutatyon, Şekil 2.17'de ifade edildiği gibi NADPH'ın indirgenmesinde kullanılan glutatyon redüktaz (GSH-Rx) tarafından yeniden oluşturulmaktadır (Akkuş 1995, Berg 2002).



Şekil 2.17 Glutatyon redoks sistemi

H_2O_2 'in detoksifikasyonundan sorumlu glutatyon peroksidaz-glutatyon redüktaz sistemi $NADP^+$ - $NADPH$ 'in kaynaklarından biri olmasından dolayı fagositlerin aktivitesini, dolayısı ile hastalıklara karşı vücudun korunmasını da sağlamaktadırlar. Çünkü hastalık yapıcı olan virüs ve bakterilerin organizma içerisinde etkisiz hale getirilebilmesi için gerekli olan süperoksit radikali, hidrojen peroksit gibi toksil ürünler elektron alıcısı-vericisi gibi davranan $NADP^+$ - $NADPH$ varlığına bağlıdır (Akkuş 1995).

Glutatyon ferrodemir (Fe^{+2}) ve indirgenmiş durumdaki hemoglobini destekleyen eritrosit fonksiyonları için çok önemlidir. Bu detoksifikasyon için metabolik role sahiptir. Detoksifiye ederken organik peroksitleri de daha az toksit alkollere indirger (Wood and Simith 1991).



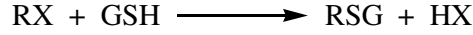
Şekil 2.18 Glutatyon peroksidazın peroksitleri inaktif hale getirmesi

Hemoglobinde Fe^{2+} (ferroz) formunda olan demir H_2O_2 tarafından Fe^{3+} (ferrik) demir haline dönüştürülür. Ferrik formda demir taşıyan hemoglobine methemoglobin adı verilmektedir ve bu hemoglobin oksijen taşıma kapasitesine sahip değildir. GPx hidrojen peroksidi suya dönüştürerek methemoglobin oluşumunu engellemektedir (Stryer 2002, Kalaycıoğlu vd. 2000).

Vitamin E yetersiz olduğu zaman GPx'in başka bir formu olan fosfolipit hidroperoksit glutatyon peroksidaz (PLGSH-Px), membranı peroksidasyona karşı, membran fosfolipit hidroperoksitlerini (PLOOH) alkole indirgeyerek korunmasını sağlamaktadır.

Okside olmuş veya indirgenmiş glutatyon; her ikisi de trans peptidazlar için substrattırlar. Karaciğer stoplazmasında glutatyonla meydana gelen enzimatik dönüşüm için Glutatyon-S transferazlar (GST) adı verilen bir grup enzim daha

bulunmaktadır. Bu enzimlerin bilirubin, steroidler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi pek çok hidrofobik maddeyi, faaliyetleri ile birleştirebilme yetenekleri vardır. Enzimdeki hidrofobik bağlayıcı kısmın yakınında glutasyon için ikinci bir spesifik bölüm vardır. Aşağıda da gösterildiği gibi eğer hidrofobik ligant subsutrata bağlanırsa, glutasyonun nükleofilik saldırısı sonucu subsutrat, glutasyon ile birleşerek elektrofilik atoma sahip olur.



Glutasyonun konjuge ürünü daha sonra metabolize edilir veya vücut dışına atılır. Glutasyon-S transferazlar böylece detoksifikasyona, hidrofobik maddelerin katabolizmasını başlatmaya ve çözünürlüğe yardımcı olmaktadır. Katalitik olarak; ksenobiyotikleri (yabancı maddeleri) GSH'daki sisteine ait -SH grubu ile bağlayarak onların suda daha fazla çözünmesini sağlarlar. Oluşan bu GSH konjugatları böylece organizmadan atılabilir veya daha ileri metabolize olurlar. Ksenobiyotiklerin klasik atılım şekli olan S-alkile olmuş türevleri, daha sonra safra ile atılırlar. Bu yol GST'ların kanserojen, mutajen ve diğer zararlı kimyasalların hücre içi detoksifikasyonunda rolleri olduğunu göstermektedir (Köylü 2003).

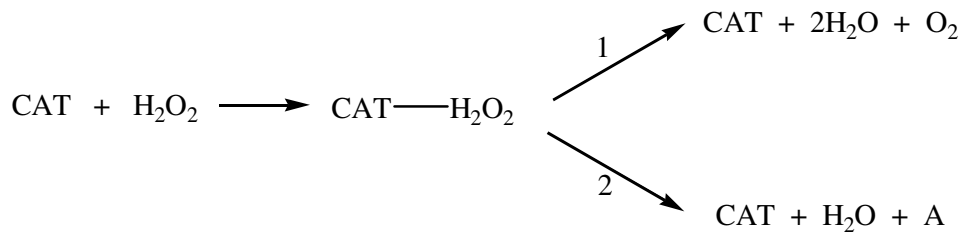
Ayrıca başta araşidonik asit ve lineolat hidroperoksitleri olmak üzere lipit peroksitlerine karşı GST'lar, selenyumdan bağımsız GPx aktivitesi göstererek bir savunma mekanizması oluşturmaktadırlar (Köylü 2003).

2.10.1.3 Katalaz (CAT, H₂O₂ Oksidoreduktaz, EC 1.11.1.6)

Organizmaların, serbest radikallerin aşırı birikmesine karşı kendilerini korumada görev alan enzimlerden biri de katalazdır. Katalaz, SOD'ın süperoksit radikallerinden oluşturduğu H₂O₂ ile metabolik yollardan oluşan H₂O₂ gerektiği oranda indirgeyerek suya dönüştürür. Vücut için toksik etkiye sahip H₂O₂'in fazlalığı katalazın yanında peroksidazla da idare edilmektedir. Kansere, diyabet, katarakt, ateroskleroz, istemik-reperfüzyon hasarı, artrit, nörodejeneratif hastalıklar, beslenme yetersizliği ve yaşlanmayı içine alan pek çok patolojik şartlarda ortaya çıkan oksidatif strese karşı

savunmada antioksidan sistemin öncelikli bir enzimi olan katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) primer antioksidan savunma sistemidir (Yılmaz ve Ozan 2003).

Katalaz enzimi, yapısında dört adet hem grubu içeren alt ünitelerden oluşmuş kompleks bir hemoproteindir. Yapısında prostetik grup olarak Fe^{+3} içeren protoporfirin IX ihtiva etmekte ve sitokrom sistemi içeren tüm aerobik hücrelerde bulunmaktadır. Enzim esas olarak peroksizomlarda lokalize olmakla birlikte endoplazmik retikulum ve sitozolde de yoğunudur. Aktivitesi karaciğer, böbrek, miyokard, çizgili kaslar ve eritrositlerde yüksektir. Bağ doku ise enzim aktivitesinin en düşük olduğu kısımdır.



Şekil 2.19 Katalaz enziminin katalitik (1) ve peroksidatik (2) aktiviteleri

Katalazın Şekil 2.19’da da ifade edildiği gibi peroksidatik ve katalitik olmak üzere iki fonksiyonu vardır. Katalazın temel fonksiyonu H_2O_2 ’in enzimatik parçalanmasının yanında (katalitik aktivite); H_2O_2 konsantrasyonunda, metil veya etil hidroperoksitler, metanol, etanol, fenol gibi küçük molekülü elektron vericilerini indirgeyebilme özellikleri de (peroksidatik aktivite) bilinmektedir. Fakat katalaz, lipid peroksitleri gibi büyük molekülleri indirgeyememektedir. Enzim bir molekül H_2O_2 ’den elektron alarak onu oksitlerken kendisi redüklenir, bir diğer molekül H_2O_2 ’e elektron vererek onu indirgerken kendisi oksitlenerek başlangıçtaki durumuna dönmektedir (Karabulut 2001).

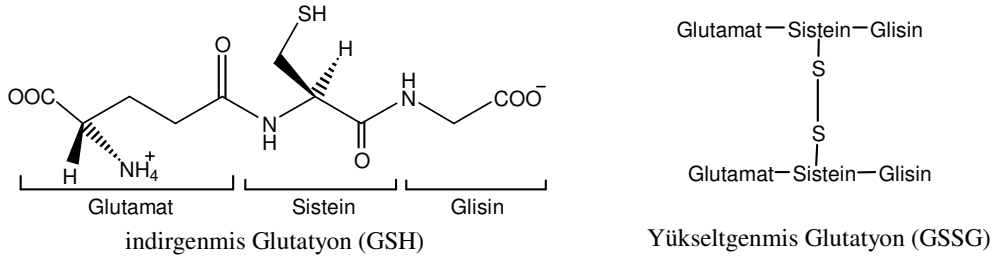
2.10.2 Enzimatik Olmayan Antioksidanlar (Doğal Antioksidanlar)

Askorbik asit (vitamin C), α -tokaferol (vitamin E), glutatyon ve melatonin gibi moleküllerle de etkili bir şekilde serbest radikallere engel olunarak oksidatif stres kontrol altında tutulabilmektedir. Bazen de enzimatik antioksidan savunma ile doğal

antioksidanlar birlikte çalışarak vücudun korunmasını sağlamaktadırlar. Örneğin Peroksidaz enzimleri (GPx gibi), dihidroaskorbik asit (indirgenmiş vitamin C) gibi ajanlar kullanarak peroksit radikallerini nötralize etmektedirler.

2.10.2.1 Glutasyon (GSH)

Glutamik asit, sistein ve glisin amino asitlerinden oluşan Glutasyon (γ -glutamilsisteinilglisin) hemen hemen bütün hücrelerde, oldukça yüksek konsantrasyonlarda mevcuttur. İlk kez 1921 yılında Hopkins tarafından keşfedilmiştir. İlk önceleri glutamil-sisteinden ibaret bir dipeptid olduğu zannedilmiştir. Fakat 1929 yılında kristal halinde elde edildikten sonra yapısının tripeptid olduğu anlaşılmıştır. 1935 yılında ise Harrington ve Mead tarafından δ -L-glutamil-L-sisteiltez edilmiştir (Ulakoğlu 1998).

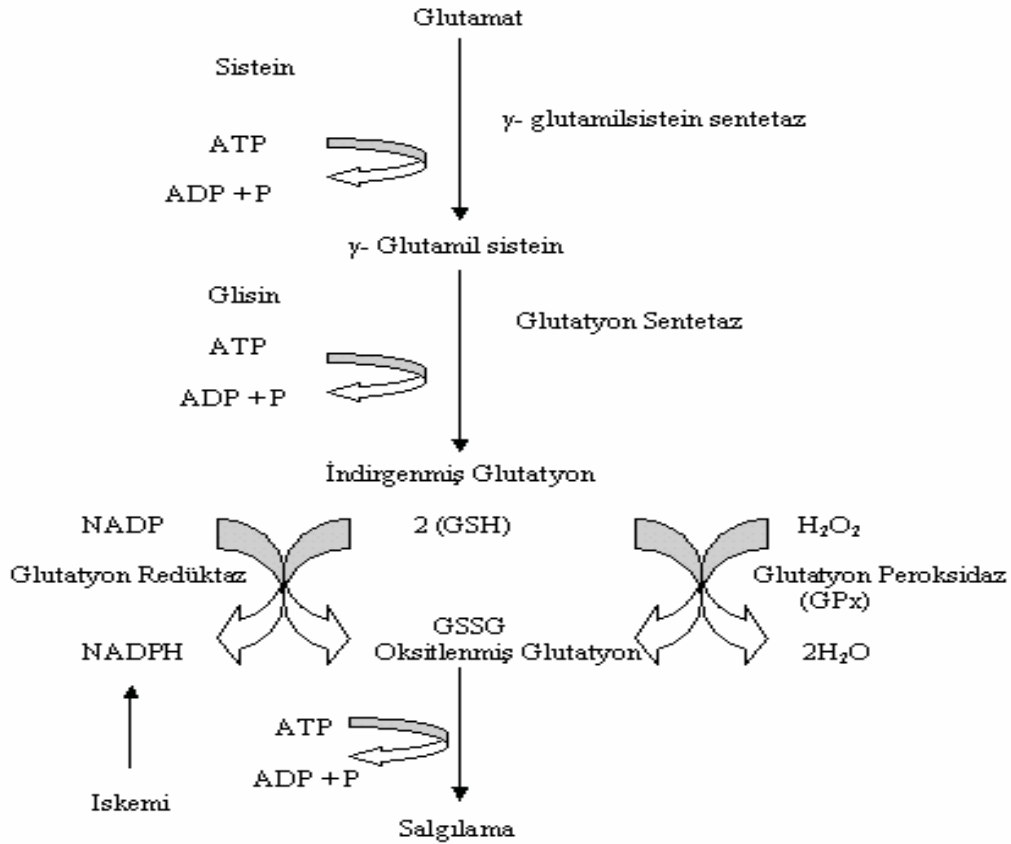


Şekil 2.20 GSH ve GSSG'nin yapısı

Glutasyon, indirgenmiş (GSH) ve yükseltgenmiş (GSSG) şekilde bulunmaktadır (Şekil 2.20). Hücrenin yükseltgenme-indirgenme dengesini koruyan önemli bir indirgen olan glutasyon, hücreleri endojen ve eksojen kaynaklı oksidanların zararlı etkilerinden korumaktadır (Onat vd. 2002).

GSH, tüm memeli hücrelerinde bol miktarda (0.5–10 mM) sentezlenir. Bu sentez 2 basamakta gerçekleşir. Birinci basamakta, γ -glutamilsistein sentetaz isimli enzim GSH'nin prekürsör amino asitleri olan glutamat ve sisteinden, γ -glutamilsisteinin oluşumunu katalizler. İkinci basamakta ise, glutasyon sentetaz, glisin ve γ -glutamilsisteinden glutasyonu oluşturur. GSH negatif feed-back ile glutamilsistein oluşum hızını ve böylelikle kendi sentezini de denetler. Bu sentezde bir molekül GSH için hücreler

tarafından kullanıldığından, sentezinin inhibisyonu hızlı tükenmesine yol açabilir (Alican 1995). İndirgenmiş glutatyon, serbest bir sülfidril gurubu içeren bir tripeptiddir. İndirgenmiş durumda hemoglobin ve eritrosit hücre proteinlerinin sistein artıklarını muhafaza eden bir sülfidril tamponu olarak hizmet eder. İndirgenmiş glutatyonun (GSH), oksitlenmiş forma (GSSG) oranı normalde yaklaşık 500/1'dir. İndirgenmiş form H_2O_2 ve organik peroksitlerin sebep olduğu detoksifikasyon reaksiyonlarında önemli bir rol oynar (Ulakoğlu 1998).



Şekil 2.21 Glutatyon Sentez ve Siklusu

GSH aynı zamanda GSH peroksidazlar (selenyum içeren ve diğerleri) için substrat olabilir GSH peroksidaz H_2O_2 ini indirgenmesi sağlar tıpkı diğer peoksidazlar gibi. GSH askorbatın yanı sıra birçok hücrel komponentin indirgenmesinden de sorumlu olan bir yapıya sahiptir (Şekil 2.21).

GSH'in eritrositlerin normal hücre yapısının korunması ve hemoglobindeki demirin ferro durumunda tutulması için de gerekli olduğu ileri sürülmektedir. Daha düşük düzeyde indirgenmiş glutatyon içeren hücreler, hemolize daha hassastır (Aşıcıoğlu 2005).

Eritrositlerde ki GSH konsantrasyonu bir çift otozomal allen gen tarafından düzenlenmektedir ve yüksek düzeydeki Glutatyonu (GSHH) kontrol eden genin düşük düzeydeki glutatyonu (GSHh) kontrol eden gene karşı dominant olduğu ileri sürülse de temel gen etkisi çevre ve diğer genetik faktörlerin etkisi altındadır (Sodeman 1991).

Glutatyon (GSH) doğadaki en bol ve her yerde bulunan küçük organik moleküllerden biridir. Nerdeyse tüm yaşayan hücrelerde yüksek konsantrasyonlarda bulunan bu endojen antioksidanın birçok önemli fonksiyonel rolü olduğu birçok defa incelenmiştir. Ksana biotikler, karsinojenler, serbest radikaller ve lipit peroksidler gibi birçok endojen ve ekzojen maddelerin detoksifikasyonu, intrasellule metabolizmada ve aminoasitlerin transportunda, protein yapılarının ve fonksiyonlarının korunması, protein sentezinin ve yıkımının düzenlenmesi, oksidatif zarara karşı koruma ve immunfonksiyonun korunması bu rollerden bazılarıdır (Aşıcıoğlu 2005).

Kanser, diyabet, alkolik karaciğer hastalığı, katarakt, AIDS ve Parkinson hastalığı da dahil olmak üzere bir çok dejeneratif durumunun ve hastalığın patogeneğinde bozulmuş GSH statüsü gösterilmiştir.

GSH in ayrıca serbest radikallerin genotoksik etkilerine karşı koruduğu düşünülmüştür. Oksidatif ve serbest radikaller, radyasyona bağlı mutasyon oluşumu ve karsinogenezde de önemli faktör olduğu düşünülmüştür. Glutatyon, GSH peroksidazlar, GSH disulfat reduktazlar ve yardımcı NADPH saptayıcı reaksiyonlar ile beraber hücredeki oksidatif stres ve serbest radikal hasarında savunmada anahtar rol oynar (John 1992).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda; çeşitli stres faktörleri, serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluşumunu hızlandırdığı ve lipit peroksidasyonlarına yol açtığı gösterilmiştir. SOR'un oluşturduğu oksidatif hasar oksidan stres olarak tanımlanmaktadır. Oksidan stres ile GSH düzeylerinin azaldığı bilinmektedir. İn vivo ve invitro yapılan deneylerde,

endojen GSH'ın çeşitli hasarlarda mide mukozası bütünlüğünün korunmasında önemli bir mediatör olabileceği görüşü ileri sürülmektedir (Buğra 2004). Diğer yandan stres ülserine bağlı iskeminin, hasara karşı savunmada önemli bir faktör olan mukozal enerji metabolizmasını azalttığı da gösterilmiştir (Ulakoğlu 1998).

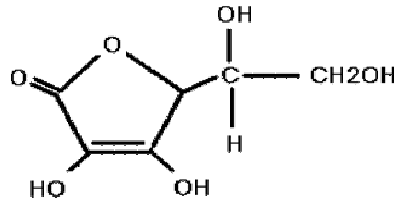
Oksidan stres sonucunda artan SOR oluşumunun hücre hasarlarındaki etkileri bilinmektedir. Bu ürünlerin detoksifikasyonu, glutatyonun indirgenmiş formunun (GSH) oksitlenmiş dimer formuna (GSSG) dönüşümü ile sağlanmaktadır (John 1992).

Hücre yüksek miktarda oksidana maruz kaldığında, GSSG oluşumu metabolik sınırını aşmakta ve oksidatif stres oluşmaktadır. Detoksifiye olamayan oksidanlar membran lipitlerinin ve hücrenin çeşitli fonksiyonel ve yapısal proteinlerinin bozulmasına neden olmaktadır. Ayrıca GSSG'nin kendisi de, proteinlerin sülfhidril gruplarıyla (-SH) reaksiyonlaşarak kalıcı zararlı etkiler meydana getirmektedir.

İndirgenmiş glutatyon (GSH) içerdiği tiyol grubu aracılığı ile hücre içinde redoks potansiyeli yüksek bir ortam sağlayarak, hücreyi oksidatif hasarlara karşı korur. Glutatyon peroksidaz (GPx) isimli enzimin kofaktörlüğünü yaparak, hidrojen peroksidi metabolize eder (Buğra 2004).

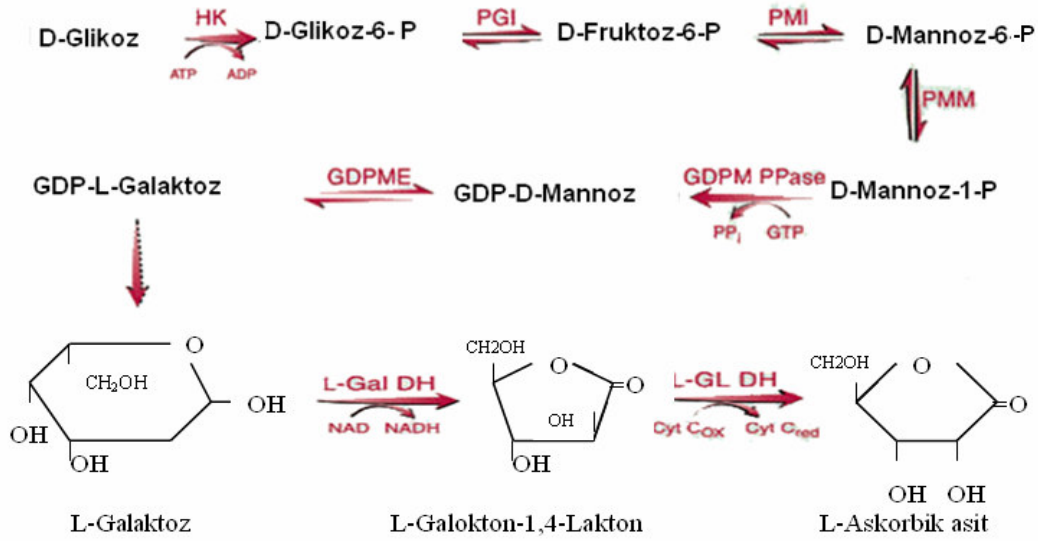
2.10.2.3 Antioksidan Vitaminler

1790 yıllarından beri bilinen vitamin C, 1933 yılında C.Glen King tarafından limondan izole edilmiştir. İzole edilmesinin hemen ardından da kimyasal yapısı da açıklanmıştır (Şekil 2.22). Yağda ve organik eriticilerde erimeyen askorbik asit, beyaz kristaller halinde, katı yapıda ve suda erir. Askorbik asidin yapısı glikozun okside formu şeklindedir (Kalaycıoğlu vd. 2000).



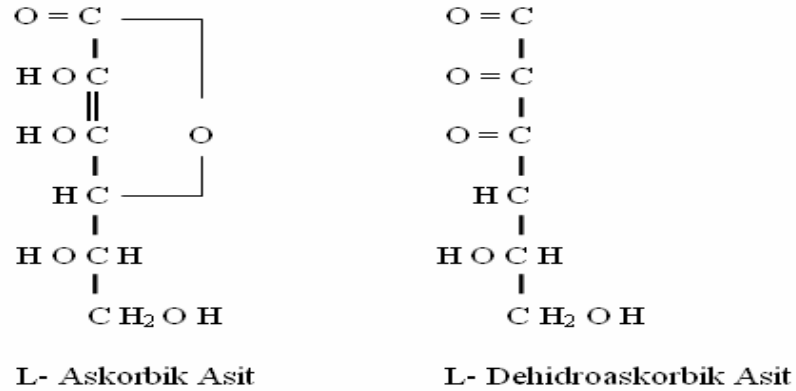
Şekil 2.22 Askorbik asidin molekül formu

Normalde hayvanlarda ve yüksek yapılı bitkilerde askorbik asit bulunur. Bu vitamin birçok hayvan türünde D-glikozdan sentezlenir (Şekil 2.23). Askorbik asit sentezinde mikroorganizmaların varlığına gerek yoktur. Değişik türlerde mesela insan, maymun, bazı kuşlar ve balıklarda vitamin C sentezi yapılmaz, çünkü bu canlılarda L-gulonolakton oksidaz enzimi genetik olarak yoktur (Keha ve Küfrevioğlu 2004).



Şekil 2.23 Glikozun askorbik aside çevrimi

Askorbik asidin bağırsaklardan emilmesi monosakkaritler gibidir. Bu vitamin hücreye girmeden dehidroaskorbik asit şeklindedir, hücreye girdikten sonra askorbik asit şeklini alır (Şekil 2.24). Vitamin C'nin emilimi daha çok dehidro şekline çevrildiği yer olan midede olmaktadır (Keha ve Küfrevioğlu 2004).



Şekil 2.24 L- Askorbik asit ile L-Dehidroaskorbik asit molekül formülleri

Vitamin C'nin bilinen en önemli görevi p-otokollogen hidroksilaz için kofaktör olarak iş yapmasıdır. Bu enzim konnektif doku proteinlerindeki peptidlerde hidrosilasyon olayını gerçekleştirir. Güçlü bir indirgeyici ajan olan vitamin C oksidasyon ve redüksiyon olaylarında antioksidan olarak görev yapar. Bazı durumlarda demir ve bakır kofaktör olarak kullanılır (Antwerpen 1993).

Endojen ve plazmada bulunan antioksidan olarak görev yapan askorbik asit, sıvı ortamlarda oksidazları tutarak fonksiyonunu sürdürür. Şekillenen serbest radikallerin verdiği zarar ve lipit peroksidasyonunun şekillenmesi kanser ve kardiyovasküler hastalıkların şekillenmesine zemin hazırlar. Meydana gelen radikaller, lipitlere, enzimlere, proteinlere ve DNA'ya bağlanarak patolojik bozuklukları ve kanseri ortaya çıkarır (Adam 2000).

Askorbik asit (vitamin C), kolayca hidrojen atomu veren ve bu sırada dehidroaskorbik aside dönüşen kuvvetli bir indirgeyici ajan, yani, antioksidandır. Dehidroaskorbik asit de vitamin etkisine sahiptir. Bu aktivite, dehidroaskorbik asidin lakton halkasının deketoglukonik aside hidrolizi ile kaybolur. Besinlerin ısıtılması sırasında büyük ölçüde etkisini kaybeden askorbik asit moleküler oksijen, nitrat ve sitokrom a ve c gibi bileşiklerin indirgenmesini sağlayarak antioksidan aktivite gösterebilmektedir (Adam 2000, Keha ve Küfrevioğlu 2004).

Stres durumlarındaysa vitamin C metabolizması karışmaktadır. Bu vitamin kuvvetli indirgeyici bir etkiyede sahiptir. Bu esnada askorbik asit deaskorbik aside oksitlenir yıkımlanmaya başlar. Deaskorbik asit deketoglonik aside hidre olur ve sonunda okzalik asit L-treonin aside oksitlenir, bunlar da idrarla atılırlar.

Kapiler damarların hücre arası maddesi, interstisiyel madde, dentin ve osteolit dokuların normal teşekkül etmesi için askorbik aside ihtiyaç vardır. Bu yüzden bu vitamin eksikliğinde bazı bozukluklar görülür. İnsanlarda skorbüt denen hastalık görülür, kollagen metabolizmasındaki aksaklığa bağlı olarak, kemiklerde bozukluk ve gelişme yetersizliği görülür. Deri altında, diş etlerinde, kaslarda yağ dokusunda ve iç organlarda kanamalar meydana gelir. Ayrıca deride sertlik ve şişmeler oluşur. Bu bozukluklar uzun

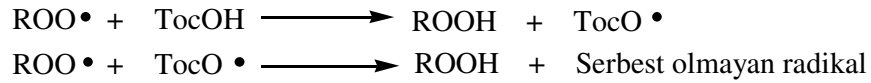
süre askorbik asitten yetersiz beslenmede görülür. Eğer yüksek dozda ve uzun süre askorbik asit alınırsa askorbik asidin yıkılması sonucu oluşan okzalik asit idrar yollarında taş oluşturur. Çok hafif görülen askorbik asit yetersizliklerinde bazı enfeksöz hastalıklara yakalanma kabiliyeti artar (Antwerpen 1993).

Biyolojik sistemlerde görme, epitelyumizasyon, büyüme ve üreme gibi belli başlı fonksiyonları olan β -karotenin (vitamin A'nın öncül maddesi) son yıllarda immun sistemi üzerine etkisi incelenmektedir. Bu vitamin kandaki hücrel faktörlerde çoğalma, özellikle T ve B lenfositlerin sayı ve oranlarındaki olumlu gelişme, peritonel makrofajların fagositoz yeteneklerinin artması, plazma hücrelerinin Ig sentezleme fonksiyonlarının gelişmesi gibi fonksiyonlar üzerine olumlu etki gösterir (Kalaycıoğlu vd. 2000). Özellikle β -karoten oksijenin düşük parsiyel basınçlarında serbest peroksit radikallerinin dokularda yakalanmasında bir rol oynayabilir. β - karotenin bir antioksidan olarak etki gösterebilmesi, konjuge alkil yapısında serbest organik peroksit radikallerinin stabilizasyonundan kaynaklanmaktadır (Kalaycıoğlu vd. 2000).

β -karoten, düşük oksijen konsantrasyonlarında etkili olduğundan daha yüksek oksijen konsantrasyonlarında etkili olan E vitamininin antioksidan etkilerini tamamlamaktadır (Menteş ve Ersöz 1993).

Vitamin E (α -tokoferol) ise karaciğer, plazma ve yağ dokularında yüksek oranda bulunan ve antioksidan etkisi ile membran içinde bulunan doymamış yağ asitlerinin oksitlenmesini önleyen bir vitamindir. Böylelikle vitamin E, membranlarda meydana gelebilecek yıkımlanmayı önlemektedir. Membranda bulunan fosfolipitlerin doymamış yağ asitleri bölümü, flavoprotein oksidaz tarafından oluşturulan hidrojen peroksit üretimiyle oksitlenir. Oksidasyon esnasında ortaya çıkan süperoksit, diğer radikaller ve peroksit, membran enzimleri sitokrom P 450 oksidaz ve ksantin oksidaz tarafından katalizlenerek proteinlerle serbest radikalleri oluşturular. Bu serbest radikaller daha sonra mitokondriyel, mikrozomal ve hücre membranları fosfolipitlerinin doymamış yağ asitlerini okside ederek bozuklukların ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

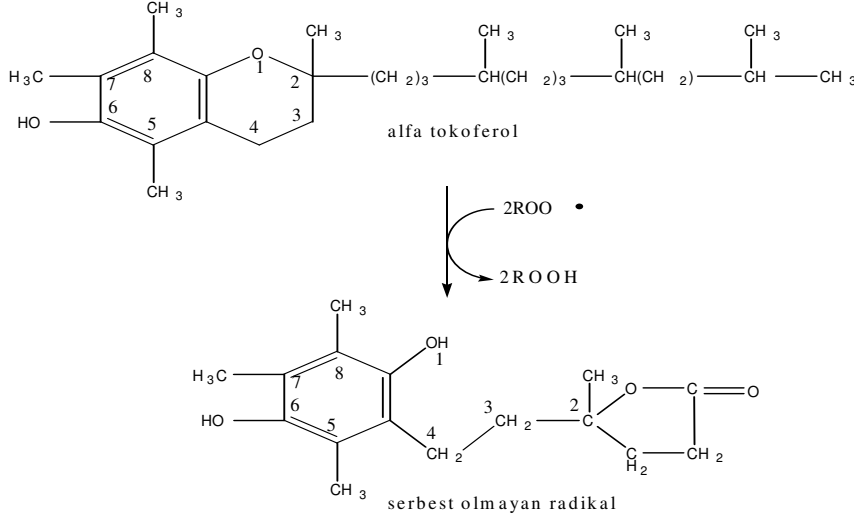
Aynı zamanda vitamin E, tromboksan, prostaglandinler ve prostasiklin gibi birçok komponentlerin ilk kaynağı olan araşidonik asit metabolizmasında serbest radikal oluşumunu engelleyerek LPO oluşumunun önüne geçerek hücre savunmasına katkıda bulunur. Araşidonik asit metabolizması sırasında reaktif oksijenlerin üretimi artar. Reaktif oksijen, fagositoz olayı ile patojenlerin tutulması ve öldürülmesinde işe yarar ve bu fagositoz sonucunda peroksitler oluşur. Oluşan bu yapılar fagositozun daha hızlı ilerlemesini sağlarken diğer taraftan hücre ve doku bütünlüğü açısından tehlike arz eder. Bu durum ise hücresel savunmayı bloke eder. Alfa tokoferol buradaki olumsuz mekanizmaları peroksit oluşumunu önlemek suretiyle durdurur (Şekil 2.25) ve hücresel savunmanın devamlılığını sağlar (Kalaycıoğlu vd. 2000).



Şekil 2.25 Tokoferollerin (TocOH) peroksit radikallerine (ROO) yönelik zincir parçalayıcı aktiviteleri

Mitekondri, endoplazmik retikulum ve plazma membran fosfolipitlerinin α tokoferole karşı affiniteleri vardır ve vitaminin bu konumlarda yoğunlaştığı zannedilmektedir. Tokoferollerin, fenolik bir hidrojenini, peroksidasyona uğramış bir poliansatüre yağ asidindeki (PUFA) serbest peroksit radikale aktarabilmelerinin sonucu, serbest radikallerin neden olduğu zincir reaksiyonlarını kırarak antioksidan bir davranış ortaya koymaktadırlar. Oluşan serbest fenoksi radikali bundan sonra yeni bir peroksit radikali ile reaksiyonlaşır. Böylece α tokoferol kolay kolay reversibl oksidasyona uğramaz.

Kroman halkası ve yan zincir Şekil 2.26'da gösterilen serbest olmayan radikal ürününe okside olurlar. Bu oksidasyon ürünü, ikinci konumdaki hidroksil grubu üzerinden glukoronik asit ile konjugasyona uğrayarak safra yolu ile atılmaktadır.



Şekil 2.26 α -tokoferolden serbest olmayan radikalın oluşumu

Vitamin E araşidonik asit gibi sellüler ve subsellüler membran fosfolipitlerinde bulunan doymamış yağ asitlerinin (PUFA) peroksidasyonuna karşı ilk savunma hattını oluşturur. İkinci bir savunma hattı ise membran ve diğer hücre komponentlerinin hasarına yol açan zincir reaksiyonlarındaki çoğalmalarından önce, peroksitleri indirgeyen selenyum içerikli glutatyon peroksidaz tarafından oluşturulmuştur. Böylelikle tokoferol ve selenyum birbirlerine duyulan gereksinimi indirmek veya lipit peroksitlerine karşı olan reaksiyonlarında birbirlerini desteklemektedirler (Kalaycıoğlu vd. 2000).

2.11 *Matricaria chamomilla L.*

Ülkemiz zengin bir flora ve kültür mirasına sahip olmasına rağmen Anadolu'da yabancı bitkilerin halk arasındaki tedavi, gıda ve diğer amaçlarla kullanımını konu alan bilimsel nitelikte çalışma sayısı son derece azdır (Baytop 1999; Sezik vd. 1991; Yeşilada ve Sezik 1998).

Halk arasında tedavi maksatlı kullanılan bitkilerden biri de *Matricaria chamomilla L.* (papatya) dır (Resim 2.1). Papatyanın Yabancı Papatya, Köpek Papatyası, Mayıs Papatyası, Tıbbi Papatya (Türk Papatyası) gibi çeşitleri vardır. Halk arasında yaygın

olarak kullanılan papatyanın; idrar çoğaltıcı, iştah açıcı, yatıştırıcı, gaz ve safra söktürücü özellik yanında boğaz iltihaplarına karşı gargara yapılarak kullanıldığı gibi basur yaralarını da iyileştirici özelliği vardır. Bununla birlikte *Matricaria chamomilla L.* çayının karın ağrısına iyi geldiği ayrıca egzamanın neden olduğu kaşıntı ve yanmaları azalttığı belirtilmiştir. Ayrıca *Matricaria chamomilla L.* nin sindirime iyi geldiği ve bağırsak mukozasındaki olumlu etkileri de belirtilmektedir (Stamatis 2003).



Resim 2.1 *Matricaria chamomilla L.*

Şimşek ve arkadaşlarının 14 ilde halk arasında tedavi amaçlı kullanılan bitkilerin belirlenmesine yönelik çalışmada, *Matricaria chamomilla L.* nin; saç dökülmesi, mide ağrısı, öksürük, akne, karın ağrısı, soğuk algınlığı, iltihap sökücü, gaz giderici, bademcik, nefes darlığı, cilt sivilceleri, bağırsak bozuklukları, tansiyon, çil tedavisi, diyabet, astım, bronşit ve göz iltihabı gibi pek çok rahatsızlığın yanında ülser tedavisi için de oldukça sık kullanılan bir bitki olduğu tespit edilmiştir (Şimşek vd. 2002). Papatya, terletici, sakinleştirici ve kramp çözücü etkilere sahip olmasının yanı sıra, her tür iltihaplanmalarda ve özellikle mukoza iltihaplarında dezenfeksiyon ve iltihap kurutucu olarak da kullanılabilir (İnt. kyn. 3).

Matricaria chamomilla L. nin anavatanı doğu Avrupa ve küçük Asya'dır. *Matricaria chamomilla L.* bugün dünyanın birçok yöresine yayılmış bulunmakta ve çoğu ülkede kültürü yapılmaktadır. En fazla üretim yapan ülkeler; Almanya, Macaristan, Rusya, Çekoslovakya, Yugoslavya, Belçika, Fransa, İspanya ve Yunanistan'dır (İnt. kyn. 3).

Genelde balçıklı topraklarda, orman çayırıklarında, eğimli topraklarda, tahıl, mısır, patates ve şalgam tarlalarında yetişir (İnt. kyn. 3). Ovalardan yüksek yerlere kadar

hemen her yerde bulunan *Matricaria chamomilla L.* özellikle kireçli toprakları tercih etmesine rağmen ağır ve hafif topraklarda da yetişebilir. Ancak *Matricaria chamomilla L.* değişik toprak reaksiyonu, yani asitli topraklardan alkali topraklara kadar hemen her yerde yetişir. Ancak en uygun pH değeri 7.3–8.1 olan yerlerdir. İyi bir büyüme için sıcak yerler gereklidir. Hafif nemli yerlerde özellikle çok iyi yetişir. Yetiştirildiği toprak tipi ve iklim koşullarına göre büyümesi ve içerdiği uçucu yağ oranı değişmektedir. *Matricaria chamomilla L.* nin gün uzunluğuna göre ve toplam güneşlenme süresine karşı da reaksiyonları çeşitlere göre değişiktir (İnt. kyn. 3).

Gitgide yaygınlaşan yapay gübre ve kimyasal ilaçların kullanımı yüzünden, çok değerli papatyamızın yaşama alanları her geçen gün biraz daha daralmaktadır. Fakat kar yağışlı kışlardan ve yağmurlu ilkbaharlardan sonra alışılmıştan daha fazla yetişir. Yabani papatya ile arasındaki fark, sarıçiçek tabanının içinin oyuk ve kokusunun daha etkili ve hoş oluşudur. Çiçekler sapsız olarak, Mayıstan Ağustos'a kadar, öğlen güneşinde toplanmalıdır.

Bitki büyümesi esnasında çiçeklerdeki uçucu yağın iki defa maksimuma ulaştığı saptanmıştır. Birincisi tomurcuk teşekkül evresi, ikincisi tam çiçeklenme zamanıdır. Uçucu yağca zengin drog elde etmek için hasadın çiçeğin açmasından 3–5 gün sonra yapılması önerilmektedir. Çiçek açma hep birlikte olmadığından hasat birçok defada yapılmaktadır. Henüz açılmamış veya yarım açılmış çiçekler hasat edilemez. Zira bu devrede tam çiçeklenmeye nazaran daha az uçucu yağ bulunmaktadır. Bu durumda uçucu yağ oranı bakımından çok varyasyon olduğu gibi, kuruma muntazam olmamakta ve renk istenmeyen renge dönmektedir (İnt. kyn. 3).

Drog kalitesi büyük ölçüde kurutmaya bağlıdır. Hasat edilen papatya çiçekleri derhal ince olarak kurutucu yerine serilmelidir. En yaygını tabanı tahta yerde güneşte kurutulmasıdır. Birçok ülkede bu uygulanmakla birlikte, droğun kalitesinin azalmaması için bir örtü altında veya gölgede kurutmamak gereklidir. Tabi ki suni olarak kısa zamanda kurutmak ve kaliteli drog elde etmekte mümkündür. Ancak hiçbir zaman droğu yüksek sıcaklıkta ve tam kurutmamak gereklidir. Böyle durumda uçucu yağın

azalmasının önüne geçilemeyeceği gibi paketleme sırasında da çok ufalanma meydana gelir. En güzel kurutma, delikli materyal ile yapılmış kasalarda olur. Kurutma sıcaklığı mümkün olduğu kadar düşük sıcaklıkta yapılmalı, oda sıcaklığının (20 °C) çok fazla üstüne çıkılmamalıdır, ancak genellikle kurutma 30–35 °C’de yapılmaktadır (İnt. kyn. 3).

Uzun yıllardır peptik ülser hastalığının ciddi komplikasyonları, tedavisinde kullanılan ilaçların geliştirilmesi ve özel diyetlerin hazırlanması için oldukça fazla miktarda maddi harcamalara neden olmaktadır. Mide ülseri tedavisinde kullanılan ilaçların büyük çoğunluğu kimyasal ya da biyokimyasal ajanlardır ve bunların mide ülserini tamamen tedavi ettiğine dair bir bilgiye ulaşılamamıştır. Diğer taraftan mide ülserinin tedavisinde kullanılan ilaçların istenmeyen yan etkilere sahip olduğu da bilinmektedir. Yeni ilaçlar için araştırmalar yapılması gerekmektedir. Doğal ürünler bu çalışmalar için iyi bir kaynaktır (Wang 1999).

Yalnız ülkemizde değil bütün dünyada bitkisel kaynaklı tedavilere ilgi gün geçtikçe artmaktadır. Halk arasında bu gibi ilaçların kullanılış sebebi sağlık sorunlarına alternatif çözümler aramalarından ileri gelmektedir. Bu halk ilaçlarının hazırlanmasında genellikle çevrede yetişen bitkilerden yararlanılmaktadır. Bunların bir kısmı oldukça tanınmakta ve bazı hastalıklarda sıkça kullanılmaktayken, bazıları ise sadece uzmanları tarafından tanınabilmektedir. Bu tür bitkiler ve hastalıkları tedavideki etkileri ile ilgili olarak çeşitli araştırmalar yapılmaktadır (İnt. kyn. 4). Modern tıbbın tedavi ve bakım teknikleri ile halk arasında kullanılan teknikler arasında benzerlikler görülebilmektedir. Mesela ağrılar için kullanılan aspirin, halk arasında uzun yıllardır kullanılan kinin, kokain gibi bitkilerin geliştirilmesi ile ortaya çıkmıştır. Aynı şekilde halk arasında bazı hastalıklar için kullanılan çeşitli bitkilerin, yapılan araştırmalar sonucunda bu hastalıklara karşı gerçekten etkili oldukları belirlenmiştir (Langley and Evans 2000).

1980 yılından sonra gıda endüstrisi çok hızlı bir gelişme kaydetmiştir. Antioksidan, hiper besleyici ve fitokimyasal gibi kavramlar beslenme alanındaki klasik yaklaşım ve tartışmaların yön değiştirmesini sağlamıştır. Sağlık alanına aktarılan kaynakların gün

geçtikçe artıyor olması bilim adamlarını da harekete geçirmiş; hekimlik, gıda, kimya ve çevre dallarında çalışan araştırmacıların birçoğu, dikkatlerini bitkisel besinlere yoğunlaştırmışlardır. Halbuki sağlığı koruma ve zinde yaşam amacıyla bitkilerden yararlanma insanlığın ilk tarihlerine kadar uzanmaktadır (Baublis 2000).

Son yıllarda, bitkisel diyetlerin olası koruyucu etkilerinin taşıdıkları antioksidan özellikli maddelerden oluştuğu ve antioksidan hücreleri doğal oksidan reaksiyonlarının yıkımlayıcı etkilerine karşı koruduğu fark edilmiş, böylece araştırmalar bu bakış açısına yoğunlaşmıştır. Bugün ise daha mikro planda bir yaklaşımla, bitkisel ürünlerde bulunan ve fitokimyasallar olarak adlandırılan on binlerce madde üzerinde durulmaya başlanmıştır (Tosun ve Karadeniz 2005).

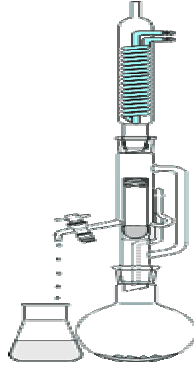
3. MATERYAL VE METOT

3.1 Materyal

3.1.1 *Matricaria chamomilla* L. Ekstresinin Hazırlanması

Çalışma için gerekli olan *Matricaria chamomilla* L. Mayıs ayının üçüncü haftasında toplanarak bir hafta boyunca gölgede kurutuldu. Daha sonra kurutulan *Matricaria chamomilla* L. Anadolu Üniversitesi Bitki İlaç ve Bilimsel Araştırmalar Merkezine getirildi. *Matricaria chamomilla* L. çiçekleri burada öğütücüde öğütüldü. 75 gr öğütülmüş *Matricaria chamomilla* L. çiçeği, 500 ml'lik soxhlet apareyine doldurularak, 1 L'lik balona kaynama taşları konulup balon soxhlet gövdesine bağlandı. Soxhlet'e bir sifon yapana kadar alkol (%37'lik etil alkol) dolduruldu. Sonra bu işlem tekrarlanıp toplam 1L alkol konuldu. Soxhlet üstte soğutucuya, altta da ısıtıcı içine yerleştirilmiş balona şilifle bağlandı (Şekil 3.1).

Soğutucu ve daha sonra da ısıtıcı açılıp, ekstraksiyona 8 saat boyunca devam edildi. Süre sonunda balondaki ekstre alınarak süzgeç kağıdından süzüldü. Rotary evaporator balonuna alınarak 60°C su banyosunda (Buchi Heating Bath B-490) rotary evaporatorda (Buchi Rotavapor R-200) vakum altında alkolü uzaklaştırıldı. Sulu ekstre kavanozlara aktarılarak derin dondurucuda dondurulduktan sonra liyofilizatöre (Leybold-Heraceus LYO VAC GT 2) konulup suyu tamamen uçuruldu ve bu işlemden 13.26 gr kuru ekstre elde edildi. % verim hesabı yapıldığında verim %17.7 olarak bulundu. Sonuçta 102.2 gr kuru *Matricaria chamomilla* L. ekstresi (MCE) elde edildi ve hava almayacak şekilde bir cam kavanozda muhafaza edildi.



Şekil 3.1 Soxhlet Cihazı

3.1.2 Hayvan Materyali

Çalışmada kullanılan 49 adet 150–200 g ağırlığındaki Albino-Wistar sıçanlar, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Merkezinden temin edildi. Sıçanlar ortama uyum sağlamaları bakımından Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Deneysel Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezine geldikten bir hafta sonra çalışmaya başlandı. Ratların bakımı, 12 saatlik ideal aydınlık ve 12 saatlik ideal karanlık ortamda, uygun sıcaklıkta, rat bakımı için tasarlanmış polipropilen 17x30x42 cm boyutlarındaki özel kafeslerde yapıldı. Her bir kafese yedi adet konan ratların altlarına serilen kaba talaş her gün değiştirilerek, kafeslerde kuru bir ortam oluşması sağlandı. Deneysel hayvanlarına Afyonkarahisar Yem Fabrikasından temin edilen yem ve musluk suyu verildi.

3.1.3 Deneysel Tedavi

Deneysel hayvanları 20–24 °C’de 12 saat gündüz–12 saat gece olan bir ortamda standart yem ve su ile beslenip standart rat kafeslerinde bakıldılar. Çalışma gününden önce 24 saat boyunca rat grupları aç bırakıldı, sadece su içmeleri sağlandı. Akut mide ülseri etil alkol verilerek oluşturuldu ve tedavi gruplarına *Matricaria chamomilla L.* (MCE) ekstresi ve anti-ülserojen ilaç (Famotidin) gavaj ile verildi.

3.2 Metot

Sıçanlar çalışma boyunca AKÜ Deneysel Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezinde bir hafta standart laboratuvar yiyeceği ile beslenerek gözlem altında tutuldular. Rasgele örnekleme metodu ile her biri yedi sıçandan oluşmak üzere toplam yedi grup oluşturuldu. Ülser deneyinden 24 saat önce tüm sıçanlar aç bırakıldı ancak su içmeleri serbest bırakıldı; dışkılarını yemelerini önlemek için kafeslerin altına tel ızgara yerleştirildi. Çalışma grupları aşağıdaki gibi belirlendi.

Grup 1: Bu gruptaki tüm ratlara 1 ml etanol (%80) verildi. Etil alkol dışında herhangi bir madde enjeksiyonu yapılmadı ve grup düzenli bir şekilde beslendi. Bir saat sonra tüm ratlar sakrifiye edilerek, kan örnekleri alındı ve mideleri çıkarıldı.

Grup 2: Tüm ratlara gavaj ile 25 mg/kg *Matricaria chamomilla L.* ekstresi verildi. Bir saat sonrasında gavaj ile 1ml etanol (% 80) verildi. Bir saat sonra tüm ratlar sakrifiye edilerek, kan örnekleri alındı ve mideleri çıkarıldı.

Grup 3: Tüm ratlara gavaj ile 50 mg/kg *Matricaria chamomilla L.* ekstresi verildi. Bir saat sonrasında gavaj ile 1ml etanol (% 80) verildi. Bir saat sonra tüm ratlar sakrifiye edilerek, kan örnekleri alındı ve mideleri çıkarıldı.

Grup 4: Tüm ratlara gavaj ile 100 mg/kg *Matricaria chamomilla L.* ekstresi verildi. Bir saat sonrasında gavaj ile 1ml etanol (% 80) verildi. Bir saat sonra tüm ratlar sakrifiye edilerek, kan örnekleri alındı ve mideleri çıkarıldı.

Grup 5: Tüm ratlara gavaj ile 200 mg/kg *Matricaria chamomilla L.* ekstresi verildi. Bir saat sonrasında gavaj ile 1ml etanol (% 80) verildi. Bir saat sonra tüm ratlar sakrifiye edilerek, kan örnekleri alındı ve mideleri çıkarıldı.

Grup 6: Tüm ratlara gavaj ile 400 mg/kg *Matricaria chamomilla L.* ekstresi verildi. Bir saat sonrasında gavaj ile 1ml etanol (% 80) verildi. Bir saat sonra tüm ratlar sakrifiye edilerek, kan örnekleri alındı ve mideleri çıkarıldı.

Grup 7: Tüm ratlara gavaj ile 20 mg/kg Famotidin verildi. Bir saat sonrasında gavaj ile 1ml etanol (%80) verildi. Bir saat sonra tüm ratlar sakrifiye edilerek, kan örnekleri alındı ve mideleri çıkarıldı.

3.2.1 Ülser İndeksinin Hesaplanması

Ratlar sakrifiye edilip kanları alındıktan sonra mideleri çıkarıldı, büyük kurvatur boyunca kesilerek açıldı ve serum fizyolojik ile yıkandı. Daha sonra mukozal lezyonları

belirlemek için temiz bir zemin üzerine konarak yayıldı, üzerine asetat kağıdı konarak midenin tüm alanının sınırları ile mukozal lezyonlar asetat kalemi ile belirlendi. Daha sonra milimetrik kağıt ile asetat kağıdı üzerine çizilmiş olan toplam mide alanları ile ülser alanları hesaplandı. Toplam ülser alanı/ toplam mide alanı yüzdelik değer olarak hesaplandı ve bu ülser indeksi olarak ifade edildi.

3.2.2 Kan Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması

Eter anestezisi altında dikkatle çalışmaya dahil edilen grupların hepsinden kan örnekleri alındı. MDA ve GSH analizleri için EDTA'lı cam tüpler kullanıldı. EDTA'lı cam tüplere kan örnekleri alındıktan sonra, aynı gün içinde laboratuvarında çalışıldı. Vitamin C analizleri serumda yapıldı. Normal tüplere alınan kan örnekleri oda sıcaklığında bekletildikten sonra santrifüj edilerek tüpün üstünde toplanan berrak serum numunesi ependorf tüplere aktarıldı ve analiz yapılana kadar derin dondurucuda saklandı.

3.2.3 Biyokimyasal Analizler

3.2.3.1 MDA Tayini

Serbest radikallerin, doymamış yağ asitlerini peroksidasyona uğratarak oluşturdukları son ürünlerden biri malondialdehittir (MDA). MDA, TBA (tiobarbitürik asit) ile reaksiyona girerek renkli formda bir bileşik meydana getirir. Oluşan bu renkli bileşiğin 532 ve 600 nm dalga boylarında spektrofotometrede (Jenway 6305 UV/VIS) absorbansı ölçülerek lipid peroksidasyonu tayini yapıldı (Jain et al. 1989).

3.2.3.2 GSH Tayini

Tüm kandan distile su ile hazırlanan hemolizatin içindeki SH (sülhidril) taşıyan bütün proteinler, presipitasyon (çöktürücü) çözeltisi ile proteinler çöktürülüp, süzülerek ayrılır. Redükte glutasyon (GSH), elde edilen berrak sıvıda SH gruplarının DTNB (5,5'-2-Dithiobis nitrobenzoik asit) ile tepkime sonucunda oluşan sarı rengin 412 nm dalga boyunda absorbansı spektrofotometrede (Jenway 6305 UV/VIS) ölçüldü (Buetler et al. 1963).

3.2.3.3 Askorbik Asit Tayini

Serum, %6'lık perklorik asit ile ekstrakte edildikten sonra oluşan ekstrakt reaksiyon solüsyonu (dinitro fenil hidrazin (DNPH), %0.6'lık bakır sülfat (CuSO₄) ve %5'lik tiyoüre) ile muamele edilir. Oluşan sarı renkli kompleksin spektrofotometrede 520 nm'de absorbanası ölçülerek vitamin C analizi yapılır (Omaye et al. 1973).

Derin dondurucuda analiz gününe kadar muhafaza edilen ve vitamin C analizi yapılacak olan serumlar, derin dondurucudan çıkarılarak oda sıcaklığına gelmeleri sağlandı. Numuneler, Omaye ve ark.'nın (Omaye et al. 1973) bildirdikleri spektrofotometrik metot ile analiz edildi.

3.2.4 İstatistiksel Analizler

Elde edilen bulguların (MDA, GSH, vitamin C) istatistik hesaplamaları, SPSS 10.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada elde edilen veriler "ortalama \pm standart sapma" olarak ifade edildi ($X \pm SD$). Gruplara varyans analizi (ANOVA) Tukey post testi uygulanarak istatistiksel ilişki belirlendi. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi.

3.2.5 Hayvan Etik Kurulu

Araştırmaya başlamadan önce Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Hayvan Etik Kuruluna başvurularak etik kurulu onayı alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışma sonunda ratlardan alınan kan örneklerinde malondialdehit (MDA), redükte glutatyon (GSH) ve vitamin C (askorbik asit) düzeyleri belirlendi. Bu değerler yardımıyla her grup için hesaplamalar yapılarak standart sapmaları bulundu. Çalışma gruplarına ait bulgular Tablo 4.1 de yer almaktadır.

Tablo 4.1 Tüm gruplara ait elde edilen MDA, GSH ve askorbik asit değerleri

Gruplar	n	MDA (nmol/ml)	GSH (mg/dl)	Askorbik asit (mg/dl)
ETİL ALKOL	7	4,16 ± 0,8	39,09 ± 5,8	2,15 ± 0,6
ETİL ALKOL + MCE-25	7	3,55 ± 0,3	40,32 ± 4,1	2,03 ± 0,5
ETİL ALKOL + MCE-50	7	2,42 ± 0,4 ^a	48,65 ± 3,3 ^{b, f}	2,58 ± 0,6
ETİL ALKOL + MCE-100	7	3,48 ± 0,3	46,72 ± 4,4 ^d	2,48 ± 0,5
ETİL ALKOL + MCE-200	7	3,65 ± 0,7 ^c	45,48 ± 4,3	2,31 ± 0,3
ETİL ALKOL + MCE-400	7	3,64 ± 0,6 ^c	49,39 ± 3,1 ^{b, f}	2,41 ± 0,6
ETİL ALKOL + FAM	7	2,66 ± 0,7 ^b	44,03 ± 3,9	1,51 ± 0,7 ^c

^a: ETİL ALKOL'den farklıdır (p<0.001)

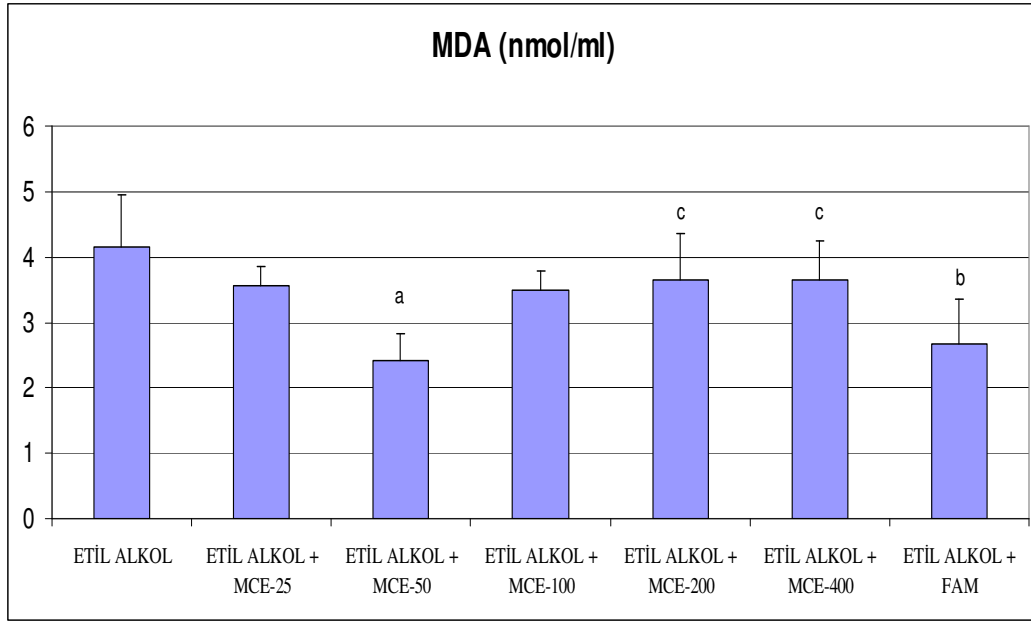
^b: ETİL ALKOL'den farklıdır (p<0.01)

^c: ETİL ALKOL + MCE-50'den farklıdır (p<0.05)

^d: ETİL ALKOL'den farklıdır (p<0.05)

^f: ETİL ALKOL + MCE-25'den farklıdır (p<0.05)

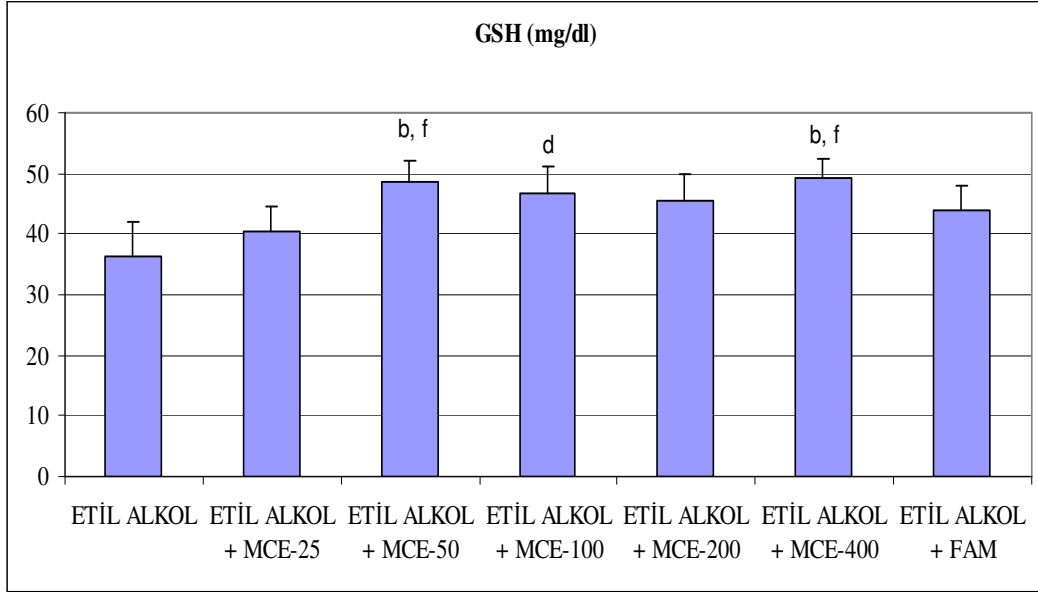
Sunulan çalışmada her bir grupta bulunan 7 adet ratın kanları alınmış ve bu kan örneklerinde malondialdehit (MDA), redükte glutatyon (GSH) ve vitamin C (askorbik asit) değerleri analiz edilmiştir.



- a: ETİL ALKOL'den farklıdır (p<0.001)
b: ETİL ALKOL'den farklıdır (p<0.01)
c: ETİL ALKOL + MCE-50'den farklıdır (p<0.05)

Şekil 4.1 MDA (nmol/ml) değerlerinin grafiksel gösterimi

ETİL ALKOL + MCE-50 grubunda bulunan MDA değeri $2,42 \pm 0,4$ nmol/ml olup ETİL ALKOL grubundan istatistiksel anlamda $p<0.001$ düzeyinde farklıdır. ETİL ALKOL grubunda ise $4,16 \pm 0,8$ nmol/ml konsantrasyonunda MDA bulunmuştur. Bununla birlikte ETİL ALKOL + MCE-200 grubu ile ETİL ALKOL + MCE-50 grubunun MDA değerleri arasında $p<0.05$ düzeyinde farklılık bulunmuştur. ETİL ALKOL + MCE-400 deney grubu, ETİL ALKOL + MCE-50 grubundan istatistiksel anlamda $p<0.05$ düzeyinde farklılık göstermektedir. Aynı zamanda ETİL ALKOL + FAM grubunun MDA değeri $2,66 \pm 0,7$ nmol/ml olup ETİL ALKOL grubunda bulunan $2,42 \pm 0,4$ nmol/ml değerinden istatistiksel anlamda $p<0.01$ düzeyinde farklıdır. Şekil 4.1 grafiksel gösteriminde gruplara ait MDA düzeyleri gösterilmektedir.



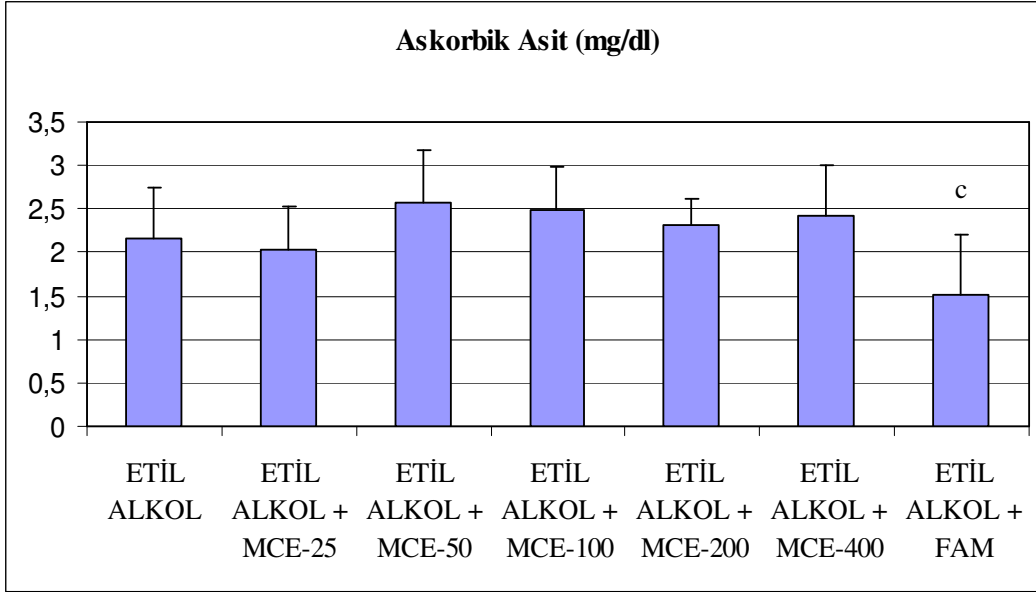
- b: ETİL ALKOL'den farklıdır (p<0.01)
d: ETİL ALKOL'den farklıdır (p<0.05)
f: ETİL ALKOL + MCE-25'den farklıdır (p<0.05)

Şekil 4.2 GSH (mg/dl) değerlerinin grafiksel gösterimi

Şekil 4.2' de de görüldüğü gibi; ETİL ALKOL + MCE-50 grubunun GSH değeri $48,65 \pm 3,3$ mg/dl hesaplanmıştır ve ETİL ALKOL grubunda bulunan $39,09 \pm 5,8$ mg/dl GSH değerinden istatistiksel anlamda p<0.01 düzeyinde farklılık gösterir. Ayrıca ETİL ALKOL + MCE-50 grubunun GSH değerleri, istatistiksel anlamda ETİL ALKOL + MCE-25 grubundan p<0.05 düzeyinde farklıdır.

ETİL ALKOL + MCE-100 grubunda hesaplanan GSH değeri $46,72 \pm 4,4$ mg/dl olup ETİL ALKOL grubunda bulunan $39,09 \pm 5,8$ mg/dl GSH değerinden istatistiksel anlamda p<0.05 düzeyinde farklıdır.

ETİL ALKOL + MCE-400 grubu ile ETİL ALKOL grubunun GSH değerleri arasında p<0.01 düzeyinde istatistiksel anlamda farklılık bulunmaktadır. Bununla beraber ETİL ALKOL + MCE-400 grubu ETİL ALKOL + MCE-25 grubunun hesaplanan GSH düzeyinden p<0.05 değerinde farklıdır.

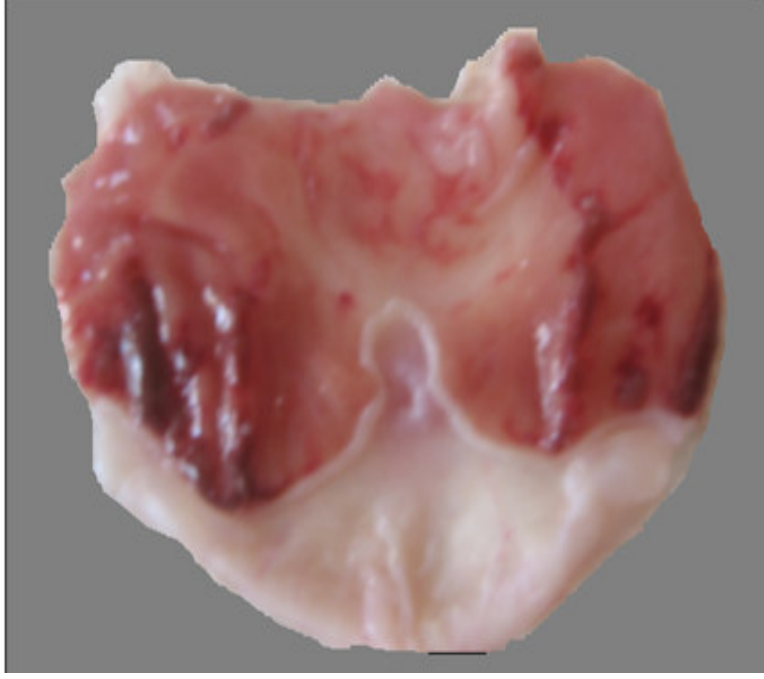


c: ETİL ALKOL + MCE-50'den farklıdır (p<0.05)

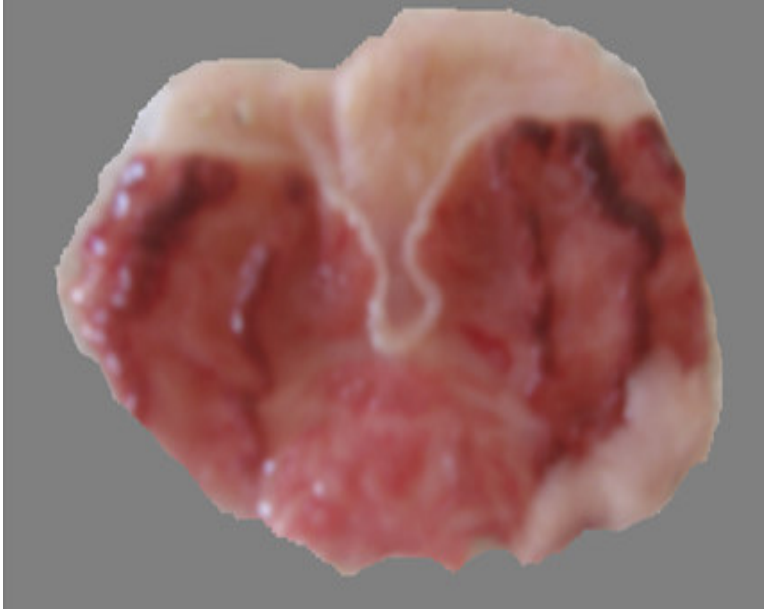
Şekil 4.3 Askorbik asit (mg/dl) değerlerinin grafiksel gösterimi

ETİL ALKOL + FAM grubunun askorbik asit değeri $1,51 \pm 0,7$ mg/dl olarak hesaplanmıştır ve ETİL ALKOL + MCE-50 grubunda hesaplanan $2,58 \pm 0,6$ mg/dl değerinden istatistiksel anlamda $p<0,05$ düzeyinde farklıdır. Şekil 4.3 grafiksel gösteriminde gruplara ait askorbik asit düzeyleri gösterilmektedir.

Çalışmamızda etil alkol verilmesi sonucunda mide dokularında meydana gelen doku hasarları ve oluşan ülser alanları aşağıdaki Resim 4.1 (a,b,c)'de gösterilmiştir. Sağlıklı rat mide dokularının resimleri ise Resim 4.2 (a,b)'de gösterilmiştir.



(a)



(b)

Resim 4.1 (a) ve (b) Etil alkol etkisiyle rat midelerinde oluşan doku hasarları ve mide ülser alanları



(c)

Resim 4.1 (c) Etil alkol etkisiyle rat midelerinde oluşan doku hasarları ve mide ülser alanları



(a)



(b)

Resim 4.2 (a) ve (b) Sağlıklı rat mide dokusu

Tablo 4.2 Tüm gruplara ait elde edilen ülser indeksi (%) değerleri

Gruplar	n	Ülser İndeksi (%)
ETİL ALKOL	7	20,67 ± 1,6
ETİL ALKOL + MCE-25	7	18,79 ± 2,8
ETİL ALKOL + MCE-50	7	11,87 ± 1,2 ^a
ETİL ALKOL + MCE-100	7	15,96 ± 1,7 ^b
ETİL ALKOL + MCE-200	7	8,61 ± 2,7 ^a
ETİL ALKOL + MCE-400	7	10,29 ± 2,7 ^a
ETİL ALKOL + FAM	7	6,08 ± 1,8 ^a

^a: ETİL ALKOL'den farklıdır (p<0.001)

^b: ETİL ALKOL'den farklıdır (p<0.01)

Gruplar arasındaki mide ülser indeksi değerlerine baktığımızda; ETİL ALKOL + MCE-50, ETİL ALKOL + MCE-200, ETİL ALKOL + MCE-400 ve ETİL ALKOL + MCE-FAM gruplarının hepsi ETİL ALKOL verilen gruptan istatistiksel olarak p<0.001 düzeyinde farklı olduğu görüldü. ETİL ALKOL + MCE-100 grubu ise ETİL ALKOL grubundan p<0.01 düzeyinde farklılık göstermiştir (Tablo 4.2).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Mide ülseri gerek kendi gerekse beraberinde getirdiği komplikasyonlarla dünyada çok sayıda kişiyi etkilemektedir. Mide ülseri ve komplikasyonlarının tedavisi için yapılan harcamalar dikkate alındığında dünyada ve ülkemizde yarattığı sorunun büyüklüğü anlaşılmaktadır. Bu nedenle mide ülseri tedavisi için sayısız araştırmalar yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir. Bu çalışmalarda bazen ameliyat teknikleri geliştirilmiş bazen de çeşitli ilaçlar ve farklı tedavi yöntemleri geliştirilmeye çalışılmıştır.

Mide gibi çok sayıda endojen ve eksojen etkenlere devamlı maruz kalan bir organın korunması şüphesiz önemlidir. Bu nedenle, mideyi koruyucu aktiviteye sahip maddelerin araştırılması da hem çok önemli hem de günceldir. Bu amaçla deney hayvanları ve insanlar üzerinde pek çok ilacın halen denenmekte olduğu söylenebilir (Özbek 2007).

Anadolu'da Yontma Taş Devri'nden beri insanların yaşadığı bilinmekte ve yaklaşık 50.000 yıldan beri Anadolu insanı yabancı bitkilerden çeşitli amaçlarla yararlanmaktadır (Baytop 1999). Bu kadar uzun bir süreden beri, yabancı bitkilerden yararlandığı bilinmesine karşılık, Anadolu'da kullanılan bu bitkiler hakkında etraflı bir bilimsel araştırma şimdiye kadar yeterince yapılmamış ve bu bitkilerin farmakolojik ve toksikolojik etkileri yeterince aydınlatılmamıştır. Anadolu'da pek çok bitki, çeşitli hastalıkların tedavisinde yıllardır kullanılmaktadır. Bu bitkilerin gerçekten tedavi edici etkinlikleri varsa bunun ortaya konulması; hem dünyada hızla gelişen herbal tedavi (bitkilerle tedavi) çalışmalarına ülkemiz bilim adamlarınca önemli bir katkı sağlamış olacak, hem de pek çoğu yalnızca Türkiye'de yetişen bu bitkiler, kültürü yapıp üretilerek ihraç edilebilecek, böylece ülkemiz için bir gelir kaynağı sağlanmış olacaktır. Türkiye gibi geniş bir bitki florası bulunan (yaklaşık 15 bin tür), ekonomik kaynakları kısıtlı ve sentez suretiyle ilaç yapım olanakları yeterli düzeye gelmemiş ülkelerde, doğal ürünlerden elde edilen ilaçların geliştirilmesi ve bu tür etkin ilaçların kullanılmasının teşvik edilmesi, yeterli ve ucuz ilaç sağlanması bakımından akılcı bir yaklaşımdır (Kayaalp 2001).

Bitkisel tedavi yöntemleri ve bitki araştırmaları hızlı bir şekilde mide ülseri ve komplikasyonları için alternatif çalışmalar olarak literatürde yer almaya başlamıştır.

Oksidatif stres, parametreleri ile antioksidan sistem ve aralarındaki korelasyon son yıllarda giderek ilgi odağı olmuş, oksidatif stresin göstergesi kan MDA düzeyleri ve antioksidan olarak bazı biyokimyasal markerlar bir çok hastalıkta araştırılmıştır. Çalışmamızda, *Matricaria chamomilla L.* ekstresinin mide mukozası koruyucu rolünü araştırırken MDA, glutatyon (GSH) ve askorbik asit düzeyleri oksidan ve antioksidan parametreler olarak araştırılmıştır.

Gastrik mukozal hasarın patogenezi aydınlatmak amacıyla pek çok deneysel model, hasar oluşturmak içinde çeşitli ajanlar kullanılmaktadır. Kösekl (2002); Teschke (1977) yaptıkları araştırmalarda; saf etanolün intragastrik verilmesinin, glanduler mide mukozasında lezyonlar oluşturduğu, makroskobik olarak lezyonların hemorajik çizgiler şeklinde olduğu, histolojik bakımdan ise, hemoraji ve submukozal ödemle çevrili farklı derinlikte ülser ve erozyonlu nekrotik alanlar içerdii gözlenmiştir. Bu bozuklukların oluşumundan sorumlu faktörler tam olarak bilinmemekle birlikte, etanolün kendisinden çok metabolizma ürünleri aracılığıyla etkili olduğu belirtilmiştir.

Alkol esas olarak karaciğerde ve daha ufak miktarda diğer dokularda metabolize edilir. Diğer dokular içinde alkolü en fazla metabolize edeni mide mukozasıdır. Etanol metabolizması sonucu oluşan asetaldehid hepatotoksik bir maddedir. Asetaldehid, protein yapısında bozukluğa, antikor oluşumuna, enzim inaktivasyonuna ve DNA onarımında azalmaya neden olur; mikrotcibüler, plazma membranları ve mitokondride oksijen kullanımını bozar, lipid peroksidasyonuna ve hepatik kollajen sentezini artırarak fibrozisin ilerlemesine neden olur (Lieber 1994). Son yıllarda gerek eroziv gastritin ve gerekse uzun süre, aşırı alkol alınması sonucu oluşan gastrik mukozanın hemorajik bozukluklarının meydana gelmesinde lipid peroksidasyonunun da sorumlu olabileceği bazı araştırmacılar tarafından ileri sürülmektedir (Mutoh 1995; Kviety 1990).

Gastrik mukozal hasar üzerine pentoksifilinin etkilerinin araştırıldığı Kösekl M. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada uzun yıllardır kullanılmakta olan alkolle

oluşturulan gastrik hasar modeli kullanmışlardır. Çalışmada; alkolün etkisi ile gastrik mukozada hem makroskopik hem de mikroskopik düzeyde lezyonların olduğu gözlenmiştir.

Mira ve ark. (1995) yapmış oldukları araştırmada; alkol metabolizmasının çeşitli basamaklarında serbest radikal üretimine bağlı olarak etanol ile indüklenen pro-oksidan stres meydana gelmektedir. Gastrointestinal yoldan hızla emilen etanol; alkol dehidrogenaz, mikrozomal etanol okside edici sistem ve katalaz tarafından asetaldehite oksitlenmektedir. Alkol dehidrogenaz tarafından NAD'nin NADH'a indirildiği ve tekrar kullanılmak üzere aldehit oksidaz tarafından NAD'ye yükseltildiği basamakta reaktif oksijen türleri de üretilmektedir. Organizmada etanol metabolizması esnasında meydana gelen artmış lipid peroksidasyonu, ya peroksidatif sürece bağlı olarak indirek, ya da etanolün dolaşan lipidler ve hücre membranları üzerine direkt etkisinden ileri gelebilir (Zhou 2001). Dahası, eritrositler çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin olup, moleküler oksijen ve Fe⁺² iyonları nedeniyle lipoperoksidatif hasara özellikle yatkındırlar.

Soll'un (1998) yapmış olduğu çalışmada; yüksek konsantrasyonda alkol alındığında mukozal hasar erozyon ve kanamaların oluştuğunu göstermiştir. Yine Soll'un (2000) yapmış olduğu araştırmada mukozal savunmaya dayalı faktörler olarak adlandırılan mukus ve bikarbonat sekresyonu, epitel hücrelerinin bütünlüğü, yenilenmesi ve kanlanmasında prostoglandinlerin rolü büyüktür. Aspirin, NSAID ve alkol kullanımı endojen prostoglandin sentezini inhibe ederek savunmaya dayalı faktörlerin azalmasına neden olurlar. Sonuç, asit sekresyonu normal veya azalmış olsa bile agresif ve savunmaya dayalı faktörler arasındaki dengenin birinciler lehine bozulmasıdır. Bu ilaçlar mide ülserli olguların %15-25'inde ülser oluşumundan tek başına sorumludurlar.

Çalışmamızda koruyucu olarak 50, 200 ve 400 mg/kg konsantrasyonlarında verilen MCE ekstresi ve Famotidin grubu, ülser indeksini etil alkol verilen gruptan istatistiksel olarak p<0.001 düzeyinde farklı olduğu görüldü. 100 mg/kg MCE ekstresi verilen grup ise etil alkol grubundan p<0.01 düzeyinde farklılık göstermiştir. Ülser indekslerine bakıldığında 50, 200 ve 400 mg/kg MCE gruplarının Famotidin verilen gruba çok yakın

değerler verdiği görüldü. MCE'nin yüksek konsantrasyonlarının mide ülserinde olumlu etkiye sahip olduğu görüldü. Bununla birlikte düşük konsantrasyonlardaki ülser indekslerinin azalmasına rağmen istatistiksel anlamda bir fark gözlenmedi.

Mide, anatomik lokalizasyonu, fizyolojik ve biyokimyasal rolü nedeni ile toksik maddelere ve çeşitli ilaçlara çok sık maruz kalan bir organdır. Mide mukozasında hasar dahil çeşitli patolojik tablolara yol açan çok sayıdaki kimyasal molekülden biri de etil alkoldür (Robbins and Cotran 2000). Bu hasarın değişik şekillerinin, oksidatif stres ve bunu takiben ortaya çıkan serbest radikallerle oluştuğu bilinmektedir (Zimmerman 1978). Toksik oksijen ve hidroksijen radikallerinin lipit peroksidasyonu ve başka yollarla hepatosit membranlarını hasarlayabilecekleri *in vivo/in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir (Foulis 1988).

Serbest radikal üretimi, midede antioksidan savunmaları aşar. Lipit peroksidasyonu, çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına ve indirekt olarak reaktif aldehitler üretmek suretiyle diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Bu da hücresel membranların oksidatif yıkımı ve ciddi doku hasarı ile sonuçlanır. Peroksidasyonla oluşan malondialdehit (MDA), membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna yol açar. Bu da deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özelliklerini değiştirir. Sonuçta MDA'nın mutajenik, genotoksik ve karsinojenik etkileri ortaya çıkar. Antioksidan savunma sistemleri, oksidasyona bağlı doku hasarının önlenmesinde büyük önem taşımaktadır (Akkuş 1995).

Matsumoto ve arkadaşları (1993) etanolün lipit peroksidasyonunu uyarıcı etkisini ya pro-oksidan etkiyle, ya da hücrenin antioksidan kapasitesini düşürerek yaptığı, bu bulgulara dayanarak diğer oksidan ajanlar gibi etanolün de, lipit peroksidasyonunu uyardığı, ancak bu uyarıların hücrenin farklı fraksiyonlarında belirginleştiği bildirilmiştir. Ancak, etanol uygulanmasından sonra lipit peroksidasyonu uyarısının varlığını kabul eden araştırmacılar arasında da bu olayın hücrenin hangi fraksiyonunda başladığı ve başlatıcı faktörün ne olduğu konusunda bir birlik sağlanamamıştır (Mutoh 1995; Kviety 1990).

Fizyolojik olaylar sırasında ortaya çıkan serbest radikaller antioksidan aktivite ile tutulur (Subramanian et al. 2004). Biyomembranlarda çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu sıklıkla reaktif oksijen türevlerine (ROS) maruz kalma ile oluşur ve hücre fonksiyon değişimi veya hücre ölümüne yol açabilir. Lipit peroksidasyonunun başlıca son ürünlerinden olan malondialdehid (MDA) oksidan hasarı değerlendirmede sıklıkla kullanılmaktadır (Sevanian and McLeod 1997). Serbest radikaller klinik olarak direkt ölçüm için oldukça kısa ömürlüdür, bu yüzden reaktif oksijen ürünlerinin ölçümünde indirekt göstergeler kullanılır. Lipit peroksidasyonunu göstermek için birçok deneysel teknik geliştirilmiştir. MDA, lipit peroksidasyonunun indirekt ölçümünde kullanılır ve spesifik değildir (Terrie 2002) .

Yılmaz ve ark. (2003); yapmış oldukları “yanıkta mide mukoza hasarı üzerine antitrombin III’ün etkisi” konulu deneysel çalışmada; mide mukoza lezyonları üzerine serbest radikallerinde önemli etkisi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Serbest oksijen radikallerinin önemli bir kaynağı da polimorf lökositlerdir. Serbest oksijen radikalleri lipit peroksidasyonuna yol açmaktadır. Hücre membranları çok miktarda lipit içerir. Ve serbest oksijen radikallerinin bulunduğu ortamda hücre nekrozu gelişmektedir.

Atamer ve Koçyiğit (2002); yaptıkları çalışmada etanol uygulanarak oluşturulan mide ülserli sıçanlarda lipit peroksit düzeylerini dikkat çekecek düzeyde artmış olarak buldular. Bu artış hem mide hem de serum lipit peroksitlerinde önemli düzeydedir. (Karaoğlu vd. 1999). Ayrıca etanol uygulanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında mide mukoza erozyonlarının ve MDA düzeyinin anlamlı derecede arttığı görülmüştür.

Marotta ve arkadaşları (2001); 30 alkolik hastada eritrosit MDA düzeylerinin yükseldiğini ve diyetle antioksidan ilavesinin muhtemelen lipit peroksidasyonu ve ksantin oksidaz sistemini etkileyerek, hemoreolojik değişiklikleri düzelttiğini ileri sürmüşlerdir.

Birdane ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları *Foeniculum vulgare* bitkisinin gastrik mukozal etkilerini araştırdıkları çalışmada; etil alkol ile oluşturulan mide ülserinde MDA değerleri, etanol uygulanan grupta istatistiksel anlamda artış bulunmuştur.

Demir ve arkadaşlarının (2003) *H.pylori* ile infekte mide mukozasında serbest oksijen radikallerinin aktivitesi ve mukozal hasarın değerlendirilmesi amacıyla yapılan araştırmaya göre; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında peptik ülserli hastalarda glutatyon doku düzeyi belirgin olarak düşük ($p<0.001$), MDA düzeyinin ise yüksek olduğu ($p<0.001$) saptanmıştır. Gastritti hastalarda da GSH düşük ($p<0.001$), malondialdehit (MDA) düzeyleri yüksek bulundu ($p<0.01$).

Armutcu ve diğerlerinin (2004) yapmış olduğu çalışmada; alkol kullananlarda MDA ve NO düzeyleri ile XO aktivitesinin arttığı, antioksidan enzim düzeylerinin de bu artışa yanıt olarak artmış olduğu gözlemlendi.

Alkolün hem kimyasal hem de fiziksel olarak hücre membran hasarına yol açtığı bilinmekte olup alkol araştırmaları etanol ile uyarılan biyokimyasal mekanizmalar üzerinde yoğunlaşmıştır (Tyulina et al. 2000). Tyulina ve diğerlerinin 2002 yılında yapmış oldukları in vitro çalışmada etanolün eritrositlerde metabolize olmadığı ve etanol varlığında eritrosit reaktif oksijen türlerinde azalma ve spontan hemoliz olduğu gözlenirken, Akkuş ve ark. (1997); alkol kullanan 72 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada eritrosit MDA düzeylerinin kontrol grubundan daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise etil alkol ile oluşturulan mide ülserli ratlarda, serbest radikal artışının oksidatif stresi artırdığı ve bunun sonucu olarak da lipit peroksidasyonunun meydana geldiğini artan MDA düzeyinin ölçülmesi ile belirlendi. Deneysel araştırma sonucunda Şekil 4.2'de görüldüğü gibi MDA düzeylerinin artmış olduğu gözlemlendi. Etil alkolün etkisi sonucunda ratların mide dokularında oluşan doku hasarları (Resim 4.1) ile sağlıklı mide (Resim 4.2) arasındaki farklılıklar görülmektedir.

Endojen antioksidan savunma mekanizmalarının yeterli olması, akut gastrik mukozal hasarın gelişimine karşı korunmada kritik bir öneme sahiptir. Tripeptit glutatyon, insan ve sıçan gastrik mukozasında özellikle yüksek konsantrasyonlarda oluşan endojen bir antioksidandır. In vitro deneyler, oksidatif strese karşı endotelial hücrelerin ve gastrik ana hücrelerin korunması için GSH'ın esas etkili olduğunu göstermiştir.

Yapılan çalışmalarda; çeşitli stres faktörleri, serbest oksijen radikallerinin (ROS) oluşumunu hızlandırdığı ve lipit peroksidasyonlarına yol açtığı gösterilmiştir. ROS'un oluşturduğu oksidatif hasar oksidan stres olarak tanımlanmaktadır. Oksidan stres ile GSH düzeylerinin azaldığı bilinmektedir. İn vivo ve invitro yapılan deneylerde, endojen GSH'ın çeşitli hasarlarda mide mukozası bütünlüğünün korunmasında önemli bir mediatör olabileceği görüşü ileri sürülmektedir. Fickert ve Zatloukal (2000) yaptıkları araştırmada; ülserle bağlı iskeminin, hasara karşı savunmada önemli bir faktör olan mukozal enerji metabolizmasını azalttığı da gösterilmiştir.

Karbonhidrat metabolizmasındaki, glukoz 6-fosfat yetmezliği gibi temel kimyasal bozukluklar, pentoz fosfat metabolik yolunda yeterli NADPH sentezlenememesidir ve bu olaya bağlı olarak redükte glutatyon (GSH) sentezi de azalmıştır. Antioksidan savunma sisteminin en güçlü elmanı olan GSH eksikliğinde organizma oksidan saldırılara ileri derece duyarlı duruma gelir. Böylelikle organizmadaki oranının üzerinde bir seviyeye ulaşan serbest radikaller diabet ve alkol kullanımı ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik proseslerde önemli rol oynamaktadırlar (Berg et al. 2002).

Ames'in yaptığı çalışmada; oksidatif ve serbest radikal hasarı, radyasyonla alakalı mutagenesis ve karsinogenezis ve de yaşlanma sürecinde önemli faktörler olarak belirtilmektedir. Glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz ile birlikte GSH ve bunları destekleyen NADP sağlayan reaksiyonlar hücredeki oksidatif stres ve serbest radikal hasarına karşı savunmada önemli rol oynar.

GSH'ın hücreleri koruma inaktivasyonuna ve oluşan DNA bozukluğunun giderilmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (Çolak vd. 1992). Atamer ve Koçyiğit (2002); yapmış oldukları çalışmada mide mukoza hasarı oluşturulan deney grubunda mide ve lipit peroksid düzeylerinde önemli artışlar oluşturan etanol uygulamasından eritrositlerinde etkilenip etkilenmediği incelendi. Kontrol grubuna göre, etanol grubunun mide ve eritrosit GSH düzeylerinin azaldığı bulunmuştur.

Guerrero 1994 yılında yapmış olduğu çalışmada, etanolüde kapsayan belli kimyasallar tarafından oluşturulan gastrik mukozal lezyonların, gastrik glutatyon tüketimiyle bağlantılı olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, akut etanol uygulamasından sonra

lipit peroksit düzeyleri ile glutatyon düzeyleri arasında ne tür bir ilişki bulunduğu aydınlatılmamıştır (Tornwall 1993). Son zamanlarda nonprotein sülfhidril bileşikleri (başlıca redükte glutatyon), gastrik protektif mekanizmada rol sahibi olarak gösterilmektedir. GSH, oksijen kaynak serbest radikalleri içeren zararlı birkaç reaktanta karşı hücrel koruma mekanizmasında önemlidir. Dokularda lipit peroksidasyonu olduğunda sellüler GSH miktarının azaldığı gözlenmiştir. Guerrero (1994) yaptığı araştırmaya göre; gastrik mukozada glutatyon tüketimi, oksintik hücrelerde intraselüler kalsiyum konsantrasyonunu artırdığı için indirek olarak gastrik mukozal lezyonlara neden olabilir.

Demir ve arkadaşlarının (2003) *H.pylori* ile infekte mide mukozasında serbest oksijen radikallerinin aktivitesi ve mukozal hasarın değerlendirilmesi amacıyla yapılan araştırmaya göre; *H. pylori* pozitif peptik ülser ve gastritti hastalardaki gastrik mukozal glutatyon (GSH) düzeyinde azalma lipit peroksidasyonu yoluyla membran hasarını başlatabilen serbest oksijen radikallerinin artmasının bir sonucu olabileceğini ortaya koydular.

Alkolle oluşan gastrik mukozal hasarda serbest radikallerin oynadığı rolü gösteren pek çok çalışma mevcuttur (Salim 1990). Szelenyi ve Brune (1999) yapmış oldukları araştırmada; alkolün intragastrik olarak verilmesinden birkaç dakika sonra, mide mukozasında lipit peroksit düzeyinin yükseldiği redükte glutatyon düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir.

Birdane ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları *Foeniculum vulgare* bitkisinin gastrik mukozal etkilerini araştırdıkları çalışmada; GSH seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldığını saptamışlardır.

Literatürde alkolün oluşturduğu gastrik hasarda glutatyonun rolü konusunda çelişkili sonuçlar vardır. Szabo ve ark.'ları (2005), sıçanlara alkol verilmesiyle gastrik glutatyon düzeylerinin belirgin azaldığını saptamışlardır. Yalnızca glutatyonun azaltılmasıyla mukozal ülserasyonların oluştuğu gösterilmiştir. Bu bulguların tersine Robert ve ark.'ları (2004) endojen gastrik glutatyon düzeylerinin azalmasının mideyi alkol hasarına karşı koruduğunu, glutatyon düzeylerindeki azalmayla hasardaki azalmanın

sıkı bir ilişkisi olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmanın sonunda, ayrı parametreler olarak ele alındığında GSH ve GSSG gruplar arasında farklılık gösterirken GSH/GSSG oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemektedir.

Mutoh ve ark.'larının (1990) gastrik hücre kültüründe in vitro şartlarda yaptığı çalışma sonucunda alkol verilmesi redükte glutasyonu (GSH) belirgin azaltıp GSH/GSSG oranının değişmesine neden olmuştur. Mutoh'un çalışması sonucunda gastrik mukozayı alkol hasarına karşı korumada özellikle GSH'nın temel rol oynadığı bildirilmiştir.

Sunulan çalışmada; akut etanol uygulanmasının serbest radikalleri arttırdığı, buna bağlı MDA düzeylerinin yani lipit peroksidasyonunun oluştuğunu gösterdi. Artan serbest radikallerin azaltılması için glutasyonun kullanılmasından dolayı GSH düzeylerinin azalmış olabileceğini düşündürmektedir.

Güçlü bir indirgeyici ajan olan vitamin C (askorbik asit) oksidasyon ve redüksiyon olaylarında antioksidan olarak görev yapar. Endojen ve plazmada bulunan askorbik asit, sıvı ortamlarda oksidazları tutarak fonksiyonunu sürdürür. Serbest radikallerin verdiği zararı ve lipit peroksidasyonunun şekillenmesi engelleyerek antioksidan özellik gösterir (Kalaycıoğlu 2000).

Shetty ve ark. (1988) ile Takahashi ve ark. (1986) antioksidan vitaminlerin özellikle vitamin C ve vitamin E'nin glandular midedeki tümörlere karşı koruyucu etkilere sahip olduklarını bildirmişlerdir.

Hepatoprotektif ajanların kullanımı, doku hasarını önleme ve morbidite/mortalite oranlarını azaltmada etkili olabilmekte ve bir tedavi alternatifi oluşturabilmektedir (Akkuş 1995). Bu amaçla, antioksidan ajanlardan C vitamini (askorbik asit), E vitamini (alfa-tokoferol), silibinin ve asetilsistein gibi çeşitli antioksidanlar kullanılmaktadır (Horvath et al. 2001).

Birdane ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları *Foeniculum vulgare* bitkisinin gastrik mukozal etkilerini araştırdıkları çalışmada; vitamin C değerleri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde artmış olduğu gözlenmiştir.

Mungan ve ark. (1997) yaptığı araştırmada; şanlıurfa yöresinde C vitamininden zengin ve “yeşillik” olarak adlandırılan sebzeler çiğ olarak sıklıkla tüketildiğini gözlemlemişlerdir. C vitamininden zengin beslenme alışkanlığının bu yöredeki özofagus-mide kanserlerinin azalttığı muhtemeldir. Bu yörede peptik ülserin seyrek görülmesi diyetetik faktörlere ilişkili olabilir. Diğer bölgelerden farklı olarak acı biber, taze ve kırmızı biber olarak çok fazla tüketilmektedir. Kırmızı biberdeki capsaicin maddesi kan akımını hızlandırır ve mukozada sitoprotektif bir etki oluşturur.

Sigara ve aşırı alkol tüketimi, özofagus kanserinin gelişmesinde en önemli predispozan faktörlerdir. Ancak bazı bölgelerde daha sık görülmesi, sıcak yiyecek ve içeceklerin fazla tüketimi ile taze sebze ve meyvenin daha az yenmesine bağlı C ve E vitaminleri gibi esansiyel nutrientlerin eksikliğine bağlanmaktadır (Koch 1996).

Clara 1998 yılında yapmış olduğu çalışmada; orta derecede alkol alanların eritrosit SOD ve glutasyon peroksidaz enzimlerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunamazken, bir diğer klinik çalışmada 80 alkolik hastanın eritrositlerinde antioksidan enzim düzeylerinin yanı sıra plazma vitamin C ve E düzeylerinin de azalmış olduğu bulunmuştur (Akkuş 1997).

Sunulan çalışmada, mide ülseri tedavisi için piyasada satılan Famotidin isimli ilaç uygulandığı grupta vitamin C değerleri 50 mg/kg MCE grubundan istatistiksel anlamda $p < 0.05$ düzeyinde farklılık gösterdiği bulunmuştur. Diğer alışma gruplarında ise MCE verilen gruplarda sadece Etil Alkol verilen gruba göre vitamin C düzeylerinin artmış olduğu görüldü.

Matsumoto vd. (1993) araştırmalarında; etanolün lipit peroksidasyonunu uyarmasını hidroksil radikalinin artışına bağlı olduğu, akut etanol uygulanmasından sonra NADPH oksidaz aktivitesinin de arttığı ve bunun da süperoksit radikali aracılığıyla hidroksil radikali oluşumuna katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür.

Lumeng ve Crabb (1994) yapmış oldukları araştırma sonucunda; aşırı olmayan etil alkol kullanımlarında dahi artan renal atılım nedeni ile magnezyum ihtiyacının arttığını bulmuşlardır. Kronik alkoliklerde de atılım fazlalığı, alımdaki azlık ve siroza bağlı

sekonder hiperaldosteronizm nedeni ile eksiklik belirgindir Yapılan hayvan deneylerinde magnezyum eksikliği olan farelerde NO salınımının arttığı gösterilmiştir.

Mukus mukozanın ülserlere karşı korunmasında önemli rol alır. Mukus glikoproteinlerine bağlı siyalik asit intrinsik vizkoziteyi artırır (Halliwell ve Gutteridge 2000). Glikoproteinlerin siyalilasyonu ile kazanılan negatif yük enzimatik yıkıma karşı direnç oluşturur. Gastrik ülserli hastalarda plazma siyalik asit düzeylerinin %7 arttığı gösterilmiştir (Okajima vd. 1990)

Sonuç olarak; MCE'nin gastrik mukozal hasarı önlemede etkili olduğunu söyleyebiliriz. Akut etanol uygulanmasından sonra mide glutatyon düzeylerinin azalmasını; lipit peroksidasyon uyarılmasına ve asetaldehid ile glutatyon arasındaki konjugasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. MDA düzeyinin artması ve GSH miktarının azalması durumunda oluşan mide ülserinde oksidan antioksidan dengesi oksidanlar lehine kaymış oldu. *Matricaria chamomilla L.* ekstresinin antiülserojen etkisinin araştırıldığı bu çalışmada artan *Matricaria chamomilla L.* ekstresinin doza bağlı şekilde antiülserojen ve antioksidan olduğu görüldü. Elde edilen bulgular ışığında, mide ülseri tedavisinde *Matricaria chamomilla L.* alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılabilir.

6. KAYNAKLAR

- Adam, B., 2000 “Temel Biyokimya”, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara s: 234-241.
- Akkuş, I., Gultekin, F., Akoz, M., Caglayan, O., Bahcaci, S., Can, G., Ay, M., Gurel, A. 1997 “Effect of moderate alcohol intake on lipid peroxidation in plasma, erythrocyte and leukocyte and on some antioxidant enzymes”, Clin Chim Acta; 266: 141-147.
- Akkuş, İ., 1995, “Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri”., 1. Baskı, Mimoza Yayınları. s. 3-10.
- Albano, E. 2002, “Free radical mechanisms in immune reactions associated with alcoholic liver disease”, Free Radic Biol Med. 15;32(2):110-4.
- Andrews, FJ, Malcontenti, C., O'Brien, E., 1998, “Sequene of gastric mucosal injury following ischemia and reperfusion”, The role of reactive oxygen metabolites, Gastroenterology; 100:25.
- Armutcu, F., Gürel, A., Kurtman, S., Mungan, AG., Ünalacak, M., 2003, “Alkol alışkanlığı olanlarda lipid peroksidasyonu ve serum demir parametreleri”, Türk Klinik Biyokimya Dergisi; 2: 61-67.
- Aruoma, O., Kaur, H., Halliwell, B., 1991, “Oxygen free radicals and human diseases”, J R Soc Health. 111(5):172-7.
- Aşıcıoğlu, Y.T. 2005, “Sıçanlardaki Kronik Alkolik Karaciğer Hasarına Likopenin Etkisi” Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölüm Uzmanlık Tezi.
- Atamer, M., Koçyiğit, Y., 2002 “Sıçanlarda Alkolün Oluşturduğu Gastrik Hasarda Lipid Peroksidasyonu, Glutasyon Düzeylerindeki Değişiklikler ve Pentoksifilinin Koruyucu Etkisi”
- Bal, K., 2001, “Gastrointestinal Sistem Kanamalarında Tıbbi Tedavi” İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu, İstanbul, s. 301-308
- Balch, J.F., Balch, P. A., 1997, “Prescription for nutritional Healing”. 2nd edition, Avery Publication, USA, s. 5-9.
- Baron, JH., 1996, “Studies of basal acid output with an augmented histamine test”, Gut; 4:136-44.
- Barry, Halliwell and John M. C. Gutteridge. 2000, “Free Radicals in Biology and Medicine”, Third edition p 646,647, Oxford, University Pres.

- Baublis, A.J., Clydesdale, F.M., Decker, E.A. 2000, "Antioxidants in Wheat-Based Breakfast Cereals", *Cereals Foods World*. 45:71-74.
- Baytop, T.,1999, "Türkiye'de bitkilerle tedavi geçmişte ve bugün", Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul
- Berg, J.M., Tymoczko, J.L., Stryer, L., 2002, "biochemistry", W.H. Freeman and Co., New York 16:919-923.
- Bhagavan, N.V., 2002, "Medical Biochemistry", Harcourt Academic Press, Kanada
- Birdane F. M., Cemek M., Birdane Y. O., Gulcin I., Buyukokuroglu, M. E., 2007 "Beneficial Effects of Foeniculum Vulgare o Ethanol-Induced acute gastric mucosal injury in rats". *World J Gastroenterol*; 13(4): 607-611 *World Journal of Gastroenterology* ISSN 1007-9327
- Blecker, U, Mehta, DI, Vandenplas, Y. 1994, "Sex-ratio of Helicobacter pylori infection in childhood", *Am J Gastroenterol*; 89:243.
- Buetler, E., Dupon O., Kelly B.M.,1963, "Improved method fort he determination of blood glutathione" *J. Lab.Clin.Med.*, Vol.61, pp 882-888
- Buğra, B., Mihmanlı, M. 2004, "Mide kanseri ve cerrahi tedavisi", İstanbul, Avrupa tıp kitapçılık., s: 157.
- Cameron, JL. 2001, "Current Surgical Therapy", Sixth edition, 77-78.
- Cheeseman, KH., Slater, TF., 1993, "An introduction to free radical biochemistry" *Br Med Bull*. 49(3):481-93, Review
- Chong, SK, Lou, Q., Asnicar, MA., et al., 1995, "Helicobacter pylori infection in recurrent abdominal pain in childhood: comparison of diagnostic tests and therapy", *Pediatrics* 96:211-5.
- Clara, Lindi, Montorfano G., Marciani P, 1998, "Rat Erythrocyte Susceptibility to Lipid Peroxidation After Chronic Ethanol Intake", *Alcohol* 16: 311-316.
- Clot, P., Tabone, M., Arico, S., Albano, E. 1994, "Monitoring oxidative damage in patients with liver cirrhosis and different daily alcohol intake", *Gut*. 35(11):1637-43.
- Cochrane, G., 1991, "Cellular injury by oxidants", *Am J Med*. 30;91(3C):23-30.
- Çolak, O., Erden, M., Ünver, Y., 2002, "Mide ve kolorektal kanserli hastaların normal ve tümörlü dokularında redükte glutatyon seviyeleri ve glutatyon redüktaz aktiviteleri" *Dicle Tıp Dergisi (Journal of Medical School)* C:29 S: 4 D09a Tr J

- Dalle-Donne, I., Rossi, R., Giustarani, D., Milzani, A., Colombo, R., 2003, "Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress", *Clinica chimica acta*, Vol.69, pp. 779-790
- Daneshmend, TK, Stein, G., Bhaskar, N., Hawkey, C., 1990, "Abolition by omeprazole of aspirin induced gastric mucosal injury in man", *Gut* 31: 514-517.
- David, A., 1997, "Stomach. Histology for Pathologist, second edition", Edited by Stephen S. Sternberg, Chapter 20: 481-493.
- David, N., Lewin and Klaus J., L., 2003, "Adenocarcinoma, Stomach In: Modern Surgical Pathology Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM, editor. 1st ed. Saunders;. p.672-680.
- Deby, C., Pincemail, J., 1998, "Oxygen toxicity, free radicals and defense mechanisms. In: Rökän (Ginkgo Biloba)", *Recent result in pharmacology and clinic*. Ed: Fünfgeld EW. Springer- Verlag, Berlin pp:57-70.
- Demir, S., Yılmaz, M., Köseoğlu, M., Akalın, N., Aslan, D., Aydın, A., 2003, "Role of free radicals in peptic ulcer and gastritis" Pamukkale University Medical Faculty, Departments of Biochemistry' and Gastroenterology, Denizli Turk J Gastroenterol 14 (1): 39-43.
- Dial, EJ, Lichtenberger, LM. 2000, "The extraction of antiulcer activity from bovine milk and a possible explanation for its mechanism of action" *Gastroenterology* 90:1394-6.
- Dolar, E., 2002, "Klinik Karaciğer Hastalıkları", 1.Baskı, Nobel&Güneş Tıp Kitabevi, Bölüm 4, s. 133-146.
- Dordevic, S., Petrovic, S., Dobric, S., Milenkovic, M., Vucicevic, D., Zizic, S., Kukic J., 2007, "Antimicrobial, anti-inflammatory, anti-ulcer and antioxidant activities of *Carlina acanthifolia* root essential oil", *Journal of Ethnopharmacology* 109 458-463.
- Dorgan, JF., Sowell, A., Swanson, CA., Potischman, N., Miller, R., Schussler, N., Stephenson, HE., 1998, "Relationships of serum carotenoids, retinol, alpha-tocopherol and selenium with breast cancer risk: results from a prospective study in Columbia, Missouri (United States)", *Cancer Causes Control*. 9(1):89-97.
- Drumm, B., Gormally, S., Sherman, P., 1996, "Gastritis and peptic ulcer disease", In: Walker AW. S: 122-127.
- Drumm, B., Sherman, P., Cutz, E., Karmali, M., 1997, "Association of *Campylobacter pylori* on the gastric mucosa with antral gastritis in children", *N Engl J Med*; 316:1557-61.

- Durie, P., Hamilton, JR, Walker-Smith J., 1996, "Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis and Management", St. Louis, BC Decker, 506-18.
- Dünder, Y., Aslan, R., 2000, "Hekimlikte Oksidatif Stres ve Antioksidanlar" A.K.Ü. Afyonkarahisar.
- Erez, Guerrero, C., Martin, M., Marhuenda, E., 1994, "Prevention by rutin of gastric lesions induced by ethanol in rats", Role of endogenous prostaglandins. *Gen Pharmacol* 25(3): 575-80.
- Erkan, T., Kutlu, T., Çullu, F., Göksel, S., Tümay, GT., 1998, "Peptik ülserli olgularımızın retrospektif dökümü", *Cerrahpaşa J Med* 29:84-8.
- Erkan, T., 2001, "Çocuklarda Gastrit ve Peptik Ülser" İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu, İstanbul, s.179-189.
- Fang, YZ., Yang, S., Wu, G., 2002, "Free radicals, antioxidants, and nutrition", *Nutrition*. 18(10):872-9.
- Feldman, M., Scharschmidt, B., Slesenger, M., 2000, "Peptic ulcer and its complications", *Slesenger Fordtran's Gastrointestinal and Hepatic Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 620-78.
- Fickert, P., Zatloukal, K., 2000, "Pathogenesis of alcoholic liver disease", In: *Handbook of Alcoholism* (Eds. G. Zernig, A. Saria, M. Kurz, and S.S. O'Malley) Boca Raton, FL: CRC Press, 317-323.
- Flohe, L, Giertz, H., Beckmann, R., 1985, "Free radical scavengers as anti inflammatory drugs In *Handbook of Inflammation*", Vol 5: *The Pharmacology of Inflammation*. IL Bonta, Ma Bray, MJ Parnham (eds). Amsterdam, Elsevier, pp.255-281.
- Foulis, PR, Sandford, BH., Gottfried, M., 1988, "Drug induced morphologic changes in the liver", *Ann Clin Lab Sci* 18: 215-228.
- Gold, BD, Blecker, U., 1999, "Gastritis and ulcers in children", In: *Wyllie R, Hyams JS* (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 221-43.
- Gold, BD. 1996, "Helicobacter infection and peptic ulcer disease" *Semin Pediatr Infect Dis* 7:265-71.
- Grisham, MB., Mc Cord, JM., 2000, "Chemistry and cytotoxicity of reactive oxygen metabolites" In: *Physiology of oxygen radicals*. Ed: Taylor AE, Malton S, Ward PA. American Physiology Society, Bethesda, Maryland, USA, pp: 1-18.

- Özgür,H., 2005, “Gastrik Adenokarsinom’larda Her-2/neu (c-erbB-2)Ekspresyonunun Klinik ve Patolojik Parametreler İle Karşılaştırılması ve Prognostik Önemi”.
- Halliwell, B., Chirico, S., 2000, “Lipid peroxidation: its mechanism, measurement and significance”, *Am J Clin Nutr.*; 57(5 Suppl): 715-724; discussion 724-725,
- Halliwell, B., Gutteridge, J., 2001, “Free Radicals in Biology and Medicine”, Oxford University Press.
- Hirschowitz, B., 1996, “Zollinger-Ellison syndrome: pathogenesis, diagnosis and management” *Am J Gastroenterol* 92:445-85.
- Hollander, D., Tarnawski, A., 1996, “Dietary essential fatty acids and the decline in peptic ulcer disease-a hypothesis”, *Gut* 27:239-42.
- Horvath, ME, Gonzalez-Cabello, R., Blazovics, A. 2001, “Effect of silibinin and Vitamin E on restoration of cellular immune response after partial hepatectomy” *Journal of Ethnopharmacology* 77: 227-232.
- Imhof, M., Hartwig, A., Thon, K., 1997, “Which peptic ulcers bleed Results of a case-control study group”, *Scand J Gastroenterol* 32:131-8.
- Jacobs, TW, Gown, A., Yaziji, H., Barnes, M. and Schnitt S., 2000, “Specificity of Hercept Test in Determining HER-2/neu Status of Breast Cancers Using the United States 62 Food and Drug Administration-Approved Scoring System” *Journal of Clinical Oncology*
- Jain, S., Mc Vie, R., Duett, J., Herbs, J., 1989, “Erythrocyte membrane lipid peroxidase and glycolylated hemoglobin in diabetis” *Diaetes*, Vol.38, pp 1539-1543.
- Janssen, YMW., Houten, BV., Borm, PJA., Mossman, BT. 1993, “Biology of disease, cell and tissue responses to oxidative damage”, *Lab. Invest.*, 69: 261-274.
- John, P., Richie, Jr., 1992, “The role of glutathione in aging and cancer”, *Experimental Gerontology* 27: 615-26.
- Kalaycıoğlu, L., Serpek, B., Nizamlıoğlu, M., Başınar, N., Tifitik, M. A., 2000, “Biyokimya” Nobel Yayın Dağıtım, Ankara
- Kaneko, E., Hoshihara, Y., Sakaki, N. 2000, “Peptic ulcer recurrence during maintenance therapy with H2-receptor antagonist following first-line therapy with proton pump inhibitor”, *J Gastroenterol* 35(11):824-831.
- Karabulut, A.B., 2001, ”Hepatit B’li hastalarda eritrosit ve lenfosit antioksidan enzimler, nitrik oksit düzeyleri ve plazma stokinleri” doktora tezi, İnönü Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Malatya

- Karaoglu, A., Köseklı, M., Ozutemiz B., Erkut, M., Unal, E., Batur, Y., 1999, "The effects of pentoxifylline, omeprazole, pentoxifylline + omeprazole on ethanol induced gastric mucosal injury in rats", Turk J Gastroenterol 10(2): 107-111.
- Kayaalp, S., 2001, "Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler" 2. baskı, Hacettepe-TAŞ, 1-2.
- Keha, E. E., Küfrevioğlu, İ. Ö., 2004, "Biyokimya", Aktif Yayınevi.
- Kobel, FB, Barbero, GJ., 1967, "Gastric secretion in infancy and childhood" Gastroenterology 52:1101-12.
- Koch, J., 1996, Esophageal tumors. In: Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology. Edited by Grendell JH, McQuaid KR, Friedman SC. Stamford, Appleton & Lange, pp:274-83.
- Koch, OR., Galeotti, T., Bartoli, GM., Boveris, A., 1991, "Alcohol-induced oxidative stress in rat liver", Xenobiotica.21(8):1077-84.
- Köseklı, M. A., Özütemiz, Ö., Karaoğlu, A. Ö., Erkuş, M., Tanyalçın, T., Girgin, F., Yönetçi, N., Batur, Y., 1999, "Protective effect of pentoxifyllin on alcohol induced gastric mucosal damage in rats: Relation with prostoglandin and nitric oxide" The Turkish Journal of Gastroenterology, Volume 10, No 4, Page(s) 378-384.
- Köylü, A.A., 2003, "Çeşitli kanser türlerinde lipit peroksidasyonu, antioksidan enzimler ve bunların tümör belirteçleri ile olan ilişkileri", Uzmanlık tezi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şanlıurfa
- Kurata, JH, Nogawa, AN. 1999, "Meta-analysis of risk factors for peptic disease: nonsteroidal antiinflammatory drugs, Helicobacter pylori, and smoking" J Clin Gastroenterol 24:2-17.
- Kvietys, PR, Twohig, B., Danzell, J., Specian, RD., 1990, "Ethanol-induced injury to the rat gastric mucosa, Role of neutrophils and xanthine oxidase-derived radicals", Gastroenterology. 98(4): 909-20.
- Langley-Evans, S.C., 2000, "Consumption of Black Tea Elicits an Increase in Plasma Antioxidant Potential in Humans", Int J Food Sci Nutr. 51: 309- 315.
- Lieber, CS. 1994, "Alcohol and the liver: 1994 update", Gastroenterology. 106(4):1085-105, Review.
- Lieber, CS., 2004, "Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis", Alcohol. 34(1):9-19.

- Liebman, WM. 1999, "Gastric acid secretion and serum gastrin levels in children with recurrent abdominal pain, gastric and duodenal ulcers" *J. Clin. Gastroenterol* 2:243-6.
- Lindi, C., Montorfano, G., Marciani, P., 1998, "Rat erythrocyte susceptibility to lipid peroxidation after chronic ethanol intake", *Alcohol*. 16(4):311-6.
- Lumeng, L., Crabb, DW., 1994, "Genetic aspects and risk factors in alcoholism and alcoholic liver disease", *Gastroenterology*. 107(2):572-8.
- Macarthur, C., Saunders, N., Feldman, W., 1995, "Helicobacter pylori, gastroduodenal disease, and recurrent abdominal pain in children", *JAMA* 273:729-34.
- Marotta, F., Safran, P., Tajiri, H., Princess, G., Anzulovic, H., Ideo, G., Rouge, A., Seal M., Ideo, G., 2001, "Improvement of hemorheological abnormalities in alcoholics by an oral antioxidant", *Hepatogastroenterology* 48: 511-517.
- Mathers, J., Fraser, J., McMahan, M., Saunders, R., Hayes, J., McLellan, L., 2004, "Antioxidant and cytoprotective responses to redox stres" *Biochem Soc Symp.* (71):157-76.
- Matsumoto, T., Moriguchi, R., Yamada, H., 1993, "Role of polymorphonuclear leucocytes and oxygen-derived free radicals in the formation of gastric lesions induced by HCl/ethanol, and a possible mechanism of protection by anti-ulcer polysaccharide", *J. Pharm. Pharmacol.* 45(6):535-9.
- Namara Mc., Buckley, M., Morain, C. 2000, "Nonulcer dyspepsia: Current concepts and management", *Gastroenterol Clin North Am* 29: 807-818.
- Menteş, G., Ersöz ,B., 1993, "Harper'ın Biyokimyası", Barış kitabevi, İstanbul.
- Mertz-Nielsen, A., Frokiare, H., Bukhave, K., Rask-Madsen J. 1996, "Gastric bicarbonate secretion and release of prostaglandin E2 are increased in duodenal ulcer patients but not in Helicobacter pylori positive healthy subjects" *Scand J Gastroenterol* 31:38-43.
- Meyer, R., McGinley, D., Posalaky, Z., 1996, "Effects of aspirin on tight junction structure on the canine gastric mucosa" *Gastroenterology* 91:1390-5.
- Michelet, I., Agresta F. 2000, "Perforated peptic ulcer: laparoscopic approach" *Eur J Surg* 166(5):405-408.
- Mira, L., Maia, L., Barreira, L., Manso, C., 1995, "Evidence for free radical generation due to NADH oxidation by aldehyde oxidase during ethanol metabolism" *Arch Biochem Biophys* 318: 53-58.
- Mohammed, R., Hearn J., Cream G., 1982, "Gastric acid secretion in children with duodenal ulceration" *Scand J Gastroenterol* 17:289-92.

- Montgomery, R., 1996, "Biochemistry A case-oriented Approach 6th edition" 5: p.203-204 Mosby- Year book.
- Mungan, Z., 1997, "Peptik ülser ve gastroözofageal reflü hastalığında diyetin yeri" Güncel Gastroenteroloji 1:20-4.
- Murray, R., 1990, "Harper's Biochemistry" 13:110-5, 23 th ed. Appleton and Lange.
- Mutoh, H., Hiraishi, H., Ota, S., 1990, "Protective role of intracellular glutathion against ethanol induced damage to cultured gastric mucosal cells" Gastroenterology 98:1452-9.
- Mutoh, H., Hiraishi, H., Ota, S., Terano, A., Ogura, K., Ivey, K., Sugimoto, T., 1995, "Relationships between metal ions and oxygen free radicals in ethanol-induced damage to cultured rat gastric mucosal cells", Dig Dis Sci 40(12): 2704-11.
- Nagita, A., Amemoto, K., Yoden, A., 1996, "Diurnal variation in intragastric pH in children with and without peptic ulcers" Pediatr Res 40:528-32.
- Naumann, M and Crabtree JE., 2004, "Helicobacter pylori-induced epithelial cell signalling in gastric carcinogenesis" TRENDS in Microbiology Volume 12, No:1, 29- 36.
- Niles, J.C., Wishnok, J.S., Tannenbaum, S.R., 2006, "Peroxynitrite-induced oxidation and nitration products of guanine and 8-oxoguanine: Structures and mechanisms of product formation", Nitric Oxide, Vol.14,pp.109-121.
- Oderda, G., Vaira, D., Dell'Olio, D., 1990, "Serum pepsinogen I and gastrin concentrations in children positive for Helicobacter pylori" J Clin Pathol 43:762-5.
- Okajima, K., Oyama, H., Kimura, K., Maeda, K., Obata, S., Ogata, Y., Okabe, H., Koga Takatsuki, K., 1990, "Plasma concentration of polymorphonuclear leukocyte elastasealpha-1-proteinase inhibitor complex in patients with gastric ulcer" Rinsho Byori 38: 901-905.
- Omaye, T., Turbul, J., Savberlich, H. 1979, "Ascorbic acid analyses. II. determination after derivation with 2,2 dinitrophenylhydrazine, selected methods for determination of ascorbic acid in animal cell, tissues and fluids, Methods Enzymol" , 62, 7-8.
- Onat, T., Emerk, K., Sözmen, E.Y., 2002, "İnsan Biyokimyası" Palme Yayıncılık, Ankara
- Kural O., 1990, "Systema Digestorum- Sindirim Sistemi, Ventriculus Gaster- Mide, Sistematik Anatomi" , editör sayfa: 388-396.

- Ozturk, M., Guzelhan, Y., Sayar, K., Tuzun, U., 2001, "Yaygın Gelişimsel Bozukluğu Olan Çocuklarda Plazma Malondialdehit ve Glutasyon Düzeylerinin Araştırılması" Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 11: 155-159.
- Özbek, H. 2007, "*Foeniculum vulgare* L. (rezene), *Pimpinella anisum* L. (anason) ve *Coriandrum sativum* L. (kişniş) uçucu yağ ekstralarının karaciğeri koruyucu etkisinin araştırılması" Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Van Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası Bilimsel Etkileşme Seminerleri Programı Aksu, Antalya
- Öztürk, F., 1991, "Vagotomi Yapılan ve H2 ReseptörAntagonisti Verilen Ratlarda Midede Gastrin ve Somatostatin Salgılayan Hücrelerde Oluşan Değişiklikler" Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Kayseri
- Porter, NA., 1998, "Chemistry of lipid peroxidation" Methods Enzymol.105:273-282.
- Powell, DW, Schafer AI. eds. 2000; Goldman Bennett Cecil Textbook of Medicine. 21st Ed. Philadelphia, Saunders, 671-5.
- Prieto, G., Polanco, I., Larrauri, J., 2002, "Helicobacter infection in children: clinical, endoscopic, and histologic correlations", J Pediatr Gastroenterol Nutr. 14:420-5.
- Rasquin-Weber A., 1995, "Disorders of the stomach and duodenum. In: Roy CC, Silverman A, Alagille D (eds). Pediatric Clinical Gastroenterology" St Louis, Mosby-Year Book Inc, 174-215.
- Robbins, S., Cotran, R., 2000, "V Basic Pathology", 6th Ed, Philadelphia, WB Saunders Company, pp: 516-519.
- Robert, A., Eberle, D., Kaplowitz, N., 2004, "Role of glutathion in gastric mucosal cytoprotection" Am J Physiol 247:296-304.
- Rosenstein, B., Perman, J., Kramer, S., 1998, "Peptic ulcer disease in cystic fibrosis: an unusual occurrence in black adolescents" Am J Dis Child 140:66-9.
- Rotter, J., Sones, J, Samloff I., 1999, "Duodenal ulcer disease associated with elevated serum pepsinojen I: an autosomal inherited disorder" N Engl J Med 300:63-6.
- Salim, A., 1990, "Role of oxygen derived free radicals in mechanism of acut and chronic duodenal ulceration in the rat" Dig Dis Sci 35: 73-9.
- Sarti, P., Giuffre, A., Barone, M., Forte, E., Mastronicola, D. & Brunori, M. 2003, "Free Radical Biol." Med. 34, 509–520.
- Schwartz, S., 1999, "Principles of seventh edition", 1192-1195.

- Sevanian, A., McLeod L., "Formation of Biological Reactivity of Lipid Peroxidation Products", Washington: DC, 1997: 47-70.
- Sezik, E., Tabata, M., Yeşilada, E., Honda, G., Goto, K., Ikeshiro, Y., 1991, "Traditional Medicine in Turkey 1. Folk Medicine in Nrt-East Anatolia" *Journal of Ethnopharmacology*, 35(2): 191-196.
- Sherman, P., 1994, "Peptic ulcer disease in children", *Gastroenterol Clin North Am* 23:707-25.
- Shetty, T., Francis, A., Bhattacharya, R., 1988, "Modifying role of vitamins on the mutagenic action of N-methyl-N'-nitro- Nnitrosoguanidine" *Carcinogenesis* 9(8):1513-1515.
- Silen, W., 1997, "The clinical problem of stress ulcers" *Clin Invest Med* 10:270-4.
- Smith, V., Genta R., 2000, "Role of Helicobacter pylori Gastritis in Gastric Atrophy, Intestinal Metaplasia, and Gastric Neoplasia" *Microscopy Research and Technique* 48: 313-20.
- Sodeman, W., Sodeman, T., 1991, "Sodeman's Pathologic Physiology Mechanism of Disease" *Fizyopatoloji cilt-2*, Ankara:Türkiye Klinikleri Yayınevi,:720-724.
- Soll, A., Isenberg J., 2000, "Peptic ulcer disease: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations and diagnosis" *Med Sci*;16:919-923.
- Southorn, P., Powis, G., 1998, "Free radicals in medicine", I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc*.63(4):381-9.
- Stamatis, G., Kyriazopoulos, P., Basayiannis, A., Skaltsas, S., 2003, "in vitro anti helicobacter pylori activity of greek herbal medicines. *Journal of Ethnopharmacology*. 88: 175-179.
- Stamatis, G., Kyriazopoulos, P., Golegou, S., Basayiannis, A., Skaltsas, S., Skaltsa, H., 2003, "In vitro anti-Helicobacter pylori activity of Grek herbal medicines" *Journal of Ethnopharmacology*. 88: 175-179.
- Subramanian, M., Sreejayan, N., Rao, M., Devsagayam, T., Singh, B., 2004, Diminution of singlet oxygen-induced DNA damage by curcumin and related antioxidants. *Mutat Res* 311:249-255.
- Szabo, S, Trier, J., Brown, A., et al. 2005, "Early vascular and increased vascular permeability in gastric mucosal injury caused by ethanol in the rat" *Gastroenterology* 88: 228-36.
- Szelenyi, I., Brune, K., 1999, "Possible role of free radicals in ethanol-induced gastric mucosal damage in rats" *Dig Dis Sci* 33: 865-71.

- Şener, M., Güneş M., Bayrak S., Ersöz F, Çolak Ş., Şentatar E. 2004, "Mide Korpus Arka Yüzünde Ülser Perforasyon Nedeniyle Bir Olgu Sunumu" İstanbul Tıp Dergisi, 1: 38-39.
- Şimşek, I., AYTEKİN, F., YEŞİLADA, E., YILDIRIMLI, Ş., 2002, "Anadolu'da halk arasında bitkilerin kullanılış amaçları üzerinde etnobotanik bir çalışma" 14. Bitkisel ilaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler, Eskişehir, Eds. K.H.C. Başer ve N. Kırimer 434-457.
- Takahashi, M., Furukawa, F., Toyoda, K., Sato, H., Hasegawa, R., Hayashi, Y., 1986, "Effects of four antioxidants on N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine initiated gastric tumor development in rats" Cancer Lett., 30(2):161-168.
- Taylor, IL., 1994, "Gastrointestinal hormones in the pathogenesis of peptic ulcer disease" Clin Gastroenterol 13:355-82.
- Terrie, Inder M., 2002, "Markers of oxidative injury in the cerebrospinal fluid of a premature infant with meningitis and periventricular leukomalacia" Journal of Pediatrics 140(5).
- Teschke, R., Hasumura Y. and Lieber CS. 1977, "Hepatic pathways of ethanol and acetaldehyde metabolism and their role in the pathogenesis of alcohol-induced liver injury", Nutr Metab 21: 144-147.
- Tetik, L., 2005, "Tezek dumanına maruz bırakılan tavşanlarda N-Asetil sisteinin histopatolojik ve oksidan/antioksidan sistem üzerine etkileri" A.K.Ü. Bilimsel araştırma projesi No: 041.TI P.03.
- Tornwall, M., Smith G., Barreto J., Lopez R., Henagan J., Miller T., 1993, "Adverse effects of vagotomy on ethanol-induced gastric injury in the rat" Absence of a role for glutathione redox cycle. Dig Dis Sci 38(12): 2294-8.
- Tosun, İ., Karadeniz B., 2005, "Çay ve Çay Fenoliklerinin Antioksidan Aktivitesi" OMÜ Zir. Fak. Dergisi, 20(1):78-83.
- Treiber, G., Ammon, S., Schneider, E., Klotz, U., 2000, "Amoxicillin/Metronidazole/Omeprazole / Clarithromycin : A new, short quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication", Helicobacter 3(1):54-58.
- Treiber, G., Lambert J., 1998, "The effect of Helicobacter pylori eradication on peptic ulcer healing" Am J Gastroenterol 93:1080-4.
- Tuma, D., 2002, "Role of malondialdehyde-acetaldehyde adducts in liver injury", Free Radic Biol Med. 15;32(4):303-8.
- Tuncer, M. 2001, "Peptik Ülserin Tıbbi Tedavisi" İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu İstanbul, s. 113-117.

- Tyulina, O., Huentelman, M., Prokopieva, V., Boldyrev, A., Johnson P., 2000, "Does ethanol metabolism affect erythrocyte hemolysis" *Biochim Biophys Acta.* 1535: 69-77.
- Tyulina, O., Prokopieva V., Dodd R., Hawkins J., Clay S., Wilson D., Boldyrev A., Johnson P., 2002, In vitro effects of ethanol, acetaldehyde and fatty acid ethyl esters on human erythrocytes" , *Alcohol Alcohol* 37: 179-186.
- Ulakoğlu Z., Gümüştaş, M., Belce, A., Altuğ, T., Kokoğlu, E., 1998, "Strese bağlı mide mukozası hasarında endojen glutasyon tükenişinin enerji metabolizması ile ilişkisi" *Cerrahpaşa J Med* 29 (3) 127-131.
- Uzunismail, H., 2001, "Peptik Ülser Hastalığı; Etyopatogenez, Semptomatoloji, Tanı ve Komplikasyonları" İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu İstanbul, s. 105-112.
- Vaira, D., Malfertheiner, P., Megraud, F., Deltenre, M., Gasbarrini, G., Garcia, J., Tytgat NJ and HpSA European Study Group. 1999, "Diagnosis of *Helicobacter* infection with a new non-invasive antigen-based assay", *Lancet* 354:30-33.
- Antwerpen V., Theron A., Myer, M. et al. 1993, "Cigarette smoke-mediated oxidant stress, phagocytes, vitamin C, vitamin E, and tissue injury" *Ann N Y Acad Sci* 28:53-65.
- Victor, P. Eroschenko. 1996, "Digestive System; Esophagus and Stomach İn: Di Fiore's Atlas of Histology with Functional Correlations", Middle East Edition, 8st ed. Mass Publishing CO; Chapter Twelve: 171-191.
- Wang, H.X., Ng, T.B., 1999, "Natural Products with Hypoglycemic, Hypotensive, Hypocholesterolemic, Antiatherosclerotic and Antithrombotic Activities." *L& sciens* 65(25):2663-2677.
- Witko-Sarsat V., Rieu, P., Descamps-Latscha, B., Lesavre, P., Halbwachs-Mecarelli, L., 2000, "Neutrophils: molecules, function and pathophysiological aspects", *Laboratory Investigation*, Vol.80, No:5,pp.617-653.
- Wood, E.S., Simith, C.A., 1991, "Molecular and Cell Biochemistry" , Chapman&Hall, Hong Kong
- Yarıktaş, M., Fehmi, D., Doğru, H., Aynalı, G., Yönden, Z., Dlebaş, N. 2003, "Baş-boyun maling tümörlerinde malondialdehit düzeyleri ve anti oksidan enzim aktiviteleri" 10: 65-67.
- Yenson, M., 1995, "İnsan Biyokimyası", 7. baskı, Güneş Kitabevi, Ankara

- Yeung, C., Fu, K., Yuen, K., et al. 1990, "Helicobacter pylori and associated duodenal ulcer", Arch Dis Child 65:1212-6.
- Yılmaz, S., Temizer O., 2003, "Meme Kanserli Hastalarda Lipid Peroksidasyonu ve Bazı Enzim Aktiviteleri Arasındaki İlişki" Türk Biyokimya Dergisi 28: 252-256.
- You M., Crabb, D., 2004, "Recent advances in alcoholic liver disease II. Minireview: molecular mechanisms of alcoholic fatty liver", Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 287(1):G1-6.
- Younan R., Pearson, J., Allen, A., Venables, C., 1982, "Changes in the structure of the mucus gel on the stomach in association with peptic ulcer disease" Gastroenterology , 82:827-31.
- Yüncü, M., Kalkan, S., Çeryi, M., Duman, S., Aktan, M., Cüce, H., 1996, "The effect of acute ethanol intake on gastric mast cells of rats" Türkiye Tıp Dergisi 3:213-220.
- Zhou, J., Chen, P., 2001, "Studies on the oxidative stress in alcohol abusers in China" Biomed Environ Sci 14: 180-188.
- Zimmerman, H., 1978, "The adverse effects of drugs and other chemicals in the liver Hepatotoxicity" New York, Appleton Century Crofts.

6.1 İnternet Kaynakları

1. <http://www.hekimce.com/index.php?kiid=36>
2. <http://whhttp://www.alkol.gen.tr/alkol/content/alkolun-tarihcesi>
3. [http:// www.bahce.biz/bitki/baharat/baharatlar/mayispapatyasi.htm](http://www.bahce.biz/bitki/baharat/baharatlar/mayispapatyasi.htm), 2005.
4. [http:// www.kulturturizm.gov.tr./portal/kultur_tr.asp?belgeno=4519](http://www.kulturturizm.gov.tr./portal/kultur_tr.asp?belgeno=4519), 2005

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	Ezgi YILMAZ
Doğum Yeri	Eskişehir
Doğum Tarihi	20.06.1983
Medeni Hali	Bekar
Yabancı Dili	İngilizce

Eğitim Durumu

Lise	Sıdıka Hanım Lisesi (1997–2000)
Lisans	Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Fen Edebiyat Fak. Kimya Bölümü (2001–2005)
Yüksek Lisans	Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı Biyokimya Bölümü (2005–2007)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar

2003- Staj	Deva Holding İlaç Aktif Madde Üretim Fabrikası Tekirdağ
2006	Kanatoğulları Gıda San. Ltd. Şti. Sorumlu Yönetici Afyonkarahisar

Yayımları

- Mustafa Cemek, Sait Bulut, Muhsin Konuk, Levent Akkaya, Yavuz Birdane, Ezgi Yılmaz. Eber ve Karamık Göllerinden avlanan sazan (*Cyprinus carpio*) ve turna (*Esox lucius*) balıklarında depolama sıcaklığı ve süresinin biyojen amin oluşumuna etkisi. Teknolojik Araştırmalar, Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi 2006 (1) 33–40.
- Ezgi Yılmaz, Depolama sıcaklığı ve süresinin balıklarda biyojen amin oluşumuna etkisi. XX. Ulusal Kimya Kongresi (Uluslar Arası Katılımlı), Kayseri Erciyes Üniversitesi, 4–8 Eylül 2006
- Etil Alkol ile Oluşturulan Akut Mide Mukoza Hasarı Üzerine *Matricaria Chamomilla L.*'nin Anti-Ülser ve Antioksidan Etkilerinin Araştırılması. Klinik Biyokimya Kongresi, Konya Selçuk Üniversitesi, 21 Haziran 2007
- Mustafa Cemek, Ezgi Yılmaz, M. Emin Büyükokuroğlu. Etil Alkol İle Oluşturulan Akut Mide Mukoza Hasarı Üzerine *Matricaria Chamomilla L.*'nin Rat Modelinde Mineral Madde Düzeyleri Üzerine Etkisinin Araştırılması. XXI. Ulusal Kimya Kongresi (Uluslar Arası Katılımlı), Malatya İnönü Üniversitesi, 23 Ağustos 2007

- Ezgi Yılmaz, Hipertansiyonlu hastalarda oksidatif stresin enzimatik olmayan antioksidan sistem üzerine etkisinin araştırılması. Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü Bitirme Tezi.
- Ezgi Yılmaz, “Yaşamın Vazgeçilmez Biyomolekülleri: Vitaminler” konusunda Yüksek Lisans Semineri 10 Mayıs 2006 tarihinde verilmiştir.